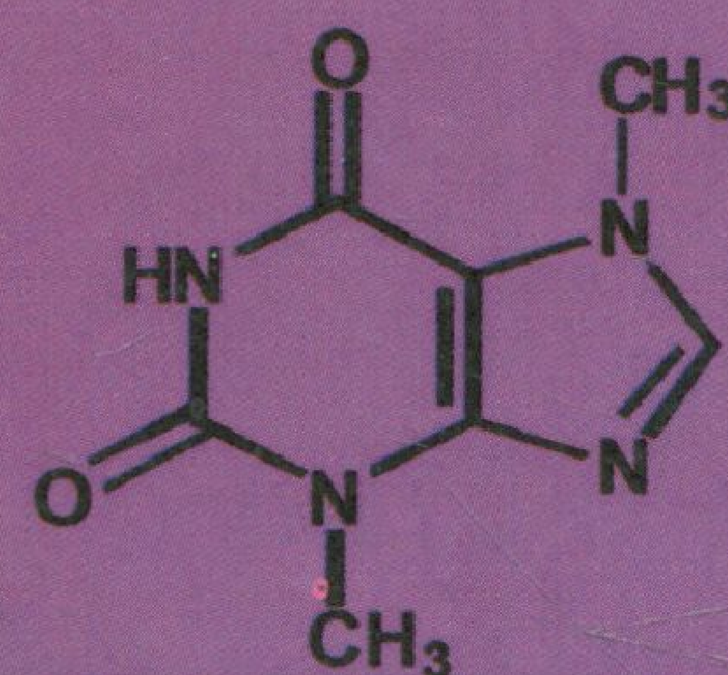
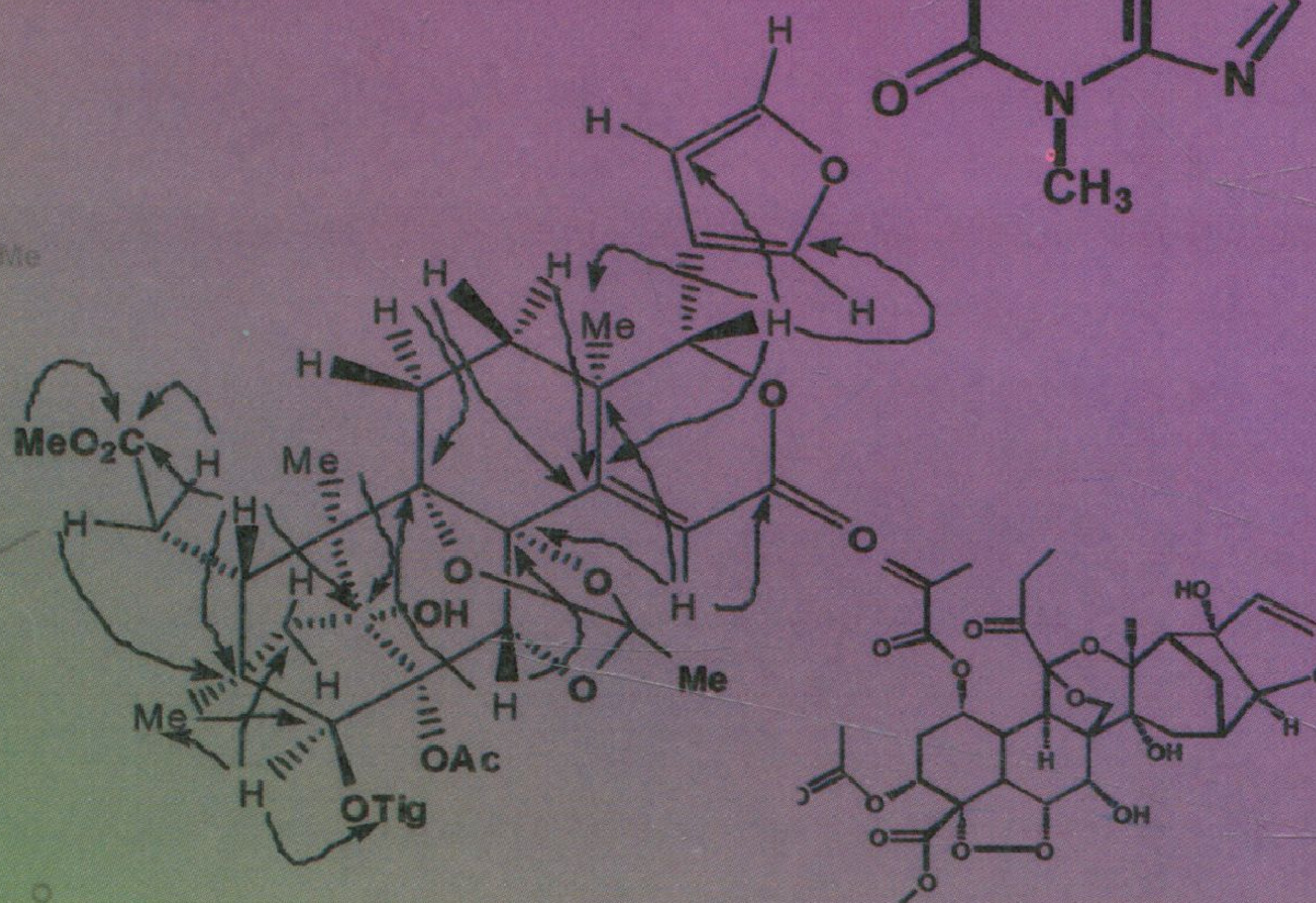
المنتجات الطبيعية النباتية

Plant Natural Product









الأستاذ الدكتور

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

جامعة الإسكندرية



المنتجات الطبيعية النباتية

Plant Natural Products

المنتجات الطبيعية النباتية

(الكيمياء-الإستخلاص والتنقية- التعرف-الإستخدام)

Plant Natural Products

(Chemistry-Extraction and Purification-Structure Determination-Use)

الأستاذ الدكتور

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كيميائي المنتجات الطبيعية

كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية





اسم الكتاب: المنتجات الطبيعية النباتية

المؤلف : اد/ سمير عبد العظيم محمد عبدالجليل

الطبعة الاولى:

2014

رقم الايداع : ٢٠١٣/٧٥٦٦

الترقيم الدولى: ١- ١٨٠-٣٩٣- ٩٧٧- ٩٧٨

الفهرسة: : المنتجات الطبيعية النباتية عبدالجليل ، سمير عبد العظيم محمد

بستان المعرفة ٢٠١٤

٤١٨ ص ١٧.٥ * ٢٥

تدمك : ١-١٨٠-٣٩٣- ٩٧٧- ٩٧٨

أ- العنوان-

ديونى :٥٤٣

الناشر

مكتبة بستان المعرفة

ج. م .ع - كفر الدوار - الحدائق – ش سور المصنع
أمام أبراج الحلوانى

☎: ٠٤٥/٢٢٠٢٦٢٩ &

الإسكندرية ٠١٢٢١١٥١٢٣٧

E-mail: bostan_elma3rafa@yahoo.com

الطباعة و التجهيزات الفنية:

دار الجامعيين لطباعة والتجليد الإسكندرية

إهداء

إلى والدى الحنون رحمة الله عليه

إلى والدتى الغالية متعها الله بالصحة

إلى زوجتى الحبيبة الدكتورة منى منصور جبريل

إلى أولادى الأعزاء أسماء وإيمان وأحمد

تمهيد Preface

تنتج النباتات عدداً ضخماً من المركبات الطبيعية والتى تسمى المنتجات الثانوية، ولهذه المركبات أهمية كبيرة لتفاعل النباتات مع البيئة المحيطة بها، حيث أنها تحمى النباتات من المهاجمة بأكلات الأعشاب والكائنات الحية الدقيقة الممرضة للنبات، كما أنها تعمل على جذب الحشرات التى تساعد على تلقيح النبات ونشر بذور النباتات فى الأماكن المختلفة، كما لهذه المركبات دور فى منافسة النباتات الأخرى فى النمو وجعل بعض النباتات سائدة ومنشرة فى بعض المناطق دون الأخرى.

على مر العصور استخدم الإنسان المنتجات الطبيعية النباتية كمصدر للأدوية وكمواد مكسبة للطعوم والنكهات فى الأطعمة والمشروبات وفى صناعة العطور، وكذلك فى عمليات خفظ الأطعمة ومكافحة الأفات الطبية والزراعية، هذا إلى جانب العديد من الاستخدامات الأخرى.

فى السنوات الأخيرة حدث تقدم سريع فى فهم عمليات التخليق الحيوى للمركبات الطبيعية ومعرفة دور ووظيفة هذه المركبات داخل النبات وخارجه، كما حدث تقدم فى مجالات الكيمياء والكروماتوجرافى والأجهزة الطيفية أو الأسبكتروسكوبى والبيولوجى وعلم بيئة النبات وعلم المحاصيل والعلوم المتعلقة بصحة الإنسان، التطور فى هذه العلوم وغيرها كان له كبير الأثر على تقدم علوم كيمياء المنتجات الطبيعية وهذا أدى إلى عزل والتعرف على ألأف المركبات الجديدة ، وأضاف لها استخدامات جديدة ومتعددة ومتنوعة.

هناك العديد من الأسباب التى دعتنى إلى إعداد هذا الكتاب ، ومنها على سبيل المثال أن هناك نقص فى المعلومات المتعلقة بكيمياء المنتجات

الطبيعية النباتية وسوء استخدام من الناحية الطبية، كما أن العديد من الشعوب حول العالم يثقون ويستخدمون المنتجات النباتية فى الوقاية من الأمراض ومع ذلك لا يعرفون مدى خطورة الاستخدام غير المدروس لهذه المنتجات والأثار الجانبية لاستخدامها، وأيضا العديد من النباتات ذات الأهمية الطبية تعطى مصدر جديد للأدوية والمبيدات ، وكما أن العديد من الأدوية والمبيدات التى تستخدم حالياً أصلها مستخرج من النبات، كما أن النباتات مصدر للسموم والأدوية والمخدرات لذا فهى ذات أهمية كبيرة لحياة الإنسان من الناحية الصحية والناحية الإجتماعية، النبات عادة ما يلهم الكيميائين والبيولوجيين ويعطيهم معلومات هامة عن كيفية تخليق وتكسير المركبات الكيميائية والإستفادة منها لصالحه.

هذا الكتاب تم إعداده ليقدم للقارىء معلومات متكاملة حول المواضيع العديدة المتعلقة بكيمياء المنتجات الطبيعية النباتية، وتنقسم محتويات هذا الكتاب إلى تسعة أبواب، يشمل الباب الأول على مقدمة عامة عن المنتجات الطبيعية النباتية وبعض المصطلحات الهامة فى هذا المجال ولماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية وأمثلة لبعض المركبات الطبيعية النباتية التى لها استخدامات طبية وفى مكافحة الأفات. الباب الثانى يستعرض طرق ونظريات ودورات تخليق الأقسام المختلفة للمركبات الطبيعية داخل النبات. والأبواب من الثالث إلى السادس تغطى كيمياء وأقسام ووظيفة المركبات الطبيعية الرئيسية وهى التربينات والقلويدات والبوليكيتيدات والفينايل بروبانيدات. الباب السابع يعرض طرق إختيار النباتات للبحث عن مركبات جديدة واعدة وطرق إعداد العينات النباتية للإستخلاص وطرق الإستخلاص المختلفة للعينات النباتية. أما الباب الثامن فيتناول طرق الفصل الكروماتوجرافى التقليدية والحديثة المستخدمة فى عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية. والباب التاسع والأخير فيستعرض أهم الأجهزة الطيفية المستخدمة فى التعرف على التركيب الكيميائى للمركبات

الطبيعية الجديدة وكيفية الإستفادة من المعلومات المتحصل عليها من الأجهزة فى معرفة التركيب الكيميائى والشكل الفراغى للمركبات الطبيعية الجديدة.

ولقد حاولت جاهداً أن يكون هذا الكتاب شاملاً ومحتوياً على أحدث ما توصلت له الأبحاث العلمية فى هذا المجال حتى يمكن استخدام الكتاب للطلاب فى مرحلة التعليم الجامعى، كما يمكن استخدامه كمرجع للباحثين وطلاب الدراسات العليا فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية وتطبيقاتها المختلفة فى مجالات الغذاء والأدوية والمبيدات وغيرها.

وأخيراً فإنى آمل من الله تعالى أن أكون قد وفقت فى إعداد هذا الكتاب بالشكل المناسب الذى يستفيد منه القارىء وأن يسهم فى إثراء المكتبة العربية فى هذا المجال الهام من العلوم، كما أننى أحمد الله العلى القدير على أن أعاننى على إعداد هذا الكتاب.

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

المحتويات

الباب الأول

مقدمة عامة عن المنتجات الطبيعية النباتية

1. مقدمة

على مر العصور والأنسان مهتم بالمنتجات الطبيعية والمركبات الطبيعية من الكائنات الأولية والكائنات الحية الدقيقة والنباتات والحيوانات. حيث أستخدمت مستخلصات النباتات والحشرات والمركبات المعزولة منها فى العديد من الإستخدمات الطبية ووقاية المزوعات وكروائح وألوان وغيرها. استخدام المنتجات الطبيعية فى علاج الأمراض قديم جداً قدم مهنة الطب ذاتها. القدماء المصريين وصفوا وأستعملوا العديد من التركيبات المفيدة مثل زيت الخرو والأفيون، كما استخدموا العيش العفن لعلاج الجروح بطريقة تشبة استخدامنا للمضادات الحيوية المنتجة من الفطريات هذه الأيام. كذلك استخدام النباتات فى العلاج يرجع إلى فترة الحضارة السومرية Sumerian civilization (حوالى 4000 سنة قبل الميلاد). كما أن الطبيب اليونانى أبقراط Hippocrates إستخدم 400 نبات مختلف فى الأغراض الطبية وذلك من 400 سنة قبل الميلاد. أما الطبيب الرومانى ديسقوريدس Dioscorides فقد درس الاستخدامات الطبية لمئات من النباتات وكتب أول موسوعة طبية منظمة اسمها المادة الطبية *materia medica* وذلك خلال القرن الأول الميلادى. أما الصينيون فهم رواد استخدام المنتجات الطبيعية فى العلاج، حيث وضع أقدم تصنيف للأعشاب الصينية بواسطة Shen Nung Pen Ts`ao والذى به قائمة مكونة من 385 مادة، ثم بعد ذلك كتبت قائمة Pen Ts`ao Ma والذى كتب بواسطة Li-Chen فى الفترة من 1573م إلى 1620م والذى ذكر فيها 1898 عقار عشبى herbal drug و8160 وصفة طبية. وإذا نظرنا إلى

الوقت الحيث فنجد أنه فى عام 1979م إستخدم 5267 عشب طبى فى الصين ومن أشهر هذه الأعشاب جذور الجينسينج *Panax ginseng* والذى يستخدم للحفاظ على الصحة ومقوى عام وعلاج عدد من الأمراض ، وكذلك مستخلص شجرة الجينكجو *Ginkgo biloba* والذى يحسن الذاكرة ويزيد التركيز.

فى القرن التاسع عشر حدث تطور كبير فى استخدام المنتجات الطبيعية فى مجال العقاقير والأدوية حيث تم عزل بعض المركبات الفعالة من النباتات الطبية والتى بدأت بقلويد الأيزوكينولين isoquinoline والمورفين morphene، بعض العقاقير الأخرى مثل الأتروبين atropine والكوكايين cocaine والكودبين codeine والديجيتوكسين digitoxin والكيونين quinine عزلت فيما بعد فى نفس القرن. التقدم المذهل فى علوم الكيمياء العضوية فى القرن العشرين كان له كبير الأثر على إكتشاف العديد من المركبات الطبيعية وكذا التطور فى علوم الميكروبيولوجى كان له دوراً فاعلاً فى هذا الصدد. المضاد الحيوى البنسلين Penicillin تم عزلة بواسطة الكسندر فليمنج Alexander Fleming فى عام 1922م وعزل واكسمان Waxman الأستربتوميسين Streptomycin فى عام 1944م والذى يستخدم فى علاج السل tuberculosis . ومن المركبات الهامة التى عزلت من النبات فى القرن العشرين الأرتيميزنين artemisinin والباكليتاكسل paclitaxel والفيبلاستين viblastine والفينكريستين vincristine .

2. بعض المصطلحات الهامة فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية

أ. كيمياء المنتجات الطبيعية Natural product chemistry

كيمياء المنتجات الطبيعية تغطى كيمياء المركبات العضوية ذات الأصل الطبيعى من حيث تخليقها داخل الكائن الحى ووظيفتها فى مكان تواجدها وعمليات الهدم والبناء لها ، كما تغطى بعض الفروع التقليدية الأخرى مثل العزل والتنقية والتعرف على التركيب الكيماوى وتحضير هذه المركبات معملياً.

يتضح من هذا التعريف أن المركبات ذات الأصل الطبيعى Natural occurring compounds تسمى المنتجات الطبيعية Natural products ومنه يتضح أن المنتجات الطبيعية تشمل:

- الكائن الحى الكامل سواء كان نبات أو حيوان أو كائن حى دقيق والذى لم يتعرض إلى أى عمليات أو معالجات عدا بعض العمليات البسيطة مثل الحفظ أو التجفيف.
- جزء من الكائن الحى مثل الأوراق أو الأزهار بالنسبة للنبات وأى عضو معزول من الحيوان.
- مستخلص الكائن الحى أو أى عضو أو جزء من الكائن الحى أو إفرازات الكائنات الحية فى البيئة المحيطة.
- المركبات النقية المعزولة من الكائنات الحية مثل القلويدات Alkaloids و الكيومارينات Coumarins والجليكوسيدات Glycosides والفلافونيدات Flavonoids والتريبينات Terpenes والسكريات Sugars و الإستيرويدات

Steroids و اللجنينات Lignans المعزولة من النباتات أو الحيوانات أو الكائنات الحية الدقيقة.

وبالرغم مما ذكر سابقاً فإنه فى معظم الأحيان نجد أن مصطلح المنتجات الطبيعية Natural products تشير إلى نواتج الهضم الثانوية Secondary metabolites ذات الوزن الجزيئ أقل من 2000 وحدة وزن جزيئ ((atomic mass unit (amu)) والتى تنتج من الكائن الحى والتى ليست ضرورية لبقاءه على قيد الحياة.

ب . المركبات الداخلية (الذاتية) Endogenous substances

هى مركبات تتكون كنتيجة لقيام الكائن الحى بوظائفة الطبيعية ومن هذه المركبات الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والكربوهيدرات والهرمونات والموصلات العصبية.

جـ . المركبات الخارجية (الغريبة) Exogenous substances

هى عبارة عن مركبات تدخل جسم الكائن الحى من الخارج أى من البيئة المحيطة به مثل العقاقير والملوثات البيئية المختلفة ويطلق عليها أيضا Xenobiotics .

ء. الأيض الأساسى Primary metabolism

هو نظام التفاعلات الحيوية والتى ينتج عنها مركبات ضرورية لحياة الكائن الحى ، فعلى سبيل المثال السكريات العديدة والبروتينات والدهون والأحماض النووية هى عبارة عن المكونات الأساسية للمادة الحية وعليه تعتبر هذه المركبات نواتج الأيض الأولية Primary metabolites . مجموعة

العمليات المتكاملة والتى من خلالها يستطيع الكائن الحى تخليق وهدم هذه المركبات لكى يبقى على قيد الحياة تسمى عمليات الأيض الأساسية Primary metabolic processes. من الملاحظ أن عمليات الأيض الأساسية فى غالبية الكائنات الحية متشابه حتى الكائنات البعيدة من الناحية التقسيمية.

هـ. الأيض الثانوى Secondary metabolism

يشير هذا المصطلح إلى العمليات الحيوية التى ينتج عنها مركبات ليست ضرورية فى العمليات الحيوية الرئيسية فى الكائن الحى وعليه فالمركبات الثانوية Secondary metabolites هى مركبات معتمدة على النوع Species dependent . العمليات الكيماوية المختلفة التى تحدث فى بعض الكائنات الحية دون الأخرى تعطى مركبات مختلفة تبعاً لنوع الكائن الحى وهذه العمليات الحيوية تبدو أنها غير ضرورية لحياة الكائن الحى و عليه تسمى عمليات الأيض الثانوية Secondary metabolic processes. المركبات الناتجة من عمليات الأيض الثانوية هى التى يطلق عليها مصطلح المنتجات الطبيعية Natural products ومن أمثلة هذه المركبات القلويدات والتربينات والفينولات والكيومارينات والجليكوسيدات والفلافونيدات والإستيرويدات وغيرها من المركبات المعزولة الأخرى من النباتات.

و. التخليق الحيوى Biosynthesis or Biogenesis

هو تكوين أو تخليق المركبات الطبيعية بواسطة الكائن الحى ، والمسار الكيماوى الذى يؤدى إلى تخليق مركب معين داخل الكائن الحى يسمى Biosynthetic pathway ومن الملفت للنظر أنه عند تخليق مركب معين بواسطة أكثر من نوع من الكائنات الحية فإن مسار التخليق يكون مختلف أى

أن المركب الواحد يمكن أن يخلق بأكثر من طريقة وأكثر من مسار معتمداً على نوع الكائن الحى.

يهمنا هنا أيضا التفريق بين علم الكيمياء الحيوية Biochemistry الذى يهتم بدراسة كيمياء المركبات الأولية Primary metabolites والمنشغلين بالكيمياء الحيوية يسمون Biochemists . وعلم كيمياء المنتجات الطبيعية Natural Product Chemistry والذى يهتم بدراسة كيمياء المركبات الثانوية Secondary metabolites والمنشغلين بكيمياء المنتجات الطبيعية يسمون Natural Product Chemists ، وكذلك الكيمياء العضوية Organic Chemistry وهو الذى يتناول دراسات التركيب الكيماوى والخصائص الكيميائية والطبيعية وتخليق المركبات العضوية والطبيعية معملياً والمنشغلين بالكيمياء العضوية يسمون Chemists .

3. لماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية Secondary metabolites

من أجل العيش أو البقاء على قيد الحياة كل الكائنات الحية تعتمد على قدرتها على تحويل أو تعديل عدد من المركبات العضوية وغير العضوية حتى يمكن أن تستخدمها كمصدر للطاقة وبناء أجسامها. وجود المركبات الأساسية والتى تبنى الجسم والتى تسمى نواتج الأيض الأولية وهى الأحماض الأمينية و الدهنية والسكريات والأحماض النووية والتى تعتبر مادة البناء للأجسام أو أساس مادة الحياة حيث أنها موجودة فى كل الكائنات الحية. بينما الدور الذى تلعبه المركبات الأولية فى الحياة معروف، فإن السبب أو المنطق لوجود مركبات أخرى بدون دور واضح لنمو الكائنات الحية ليس مفهوماً وغير منطقياً. هذه الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئى ولها تنوع كيماوى واضح ومحددة التوزيع فى أنواع واجناس معينة والتى تسمى نواتج الهضم الثانوية secondary metabolites ويعتقد أن هذه المركبات تعطى الكائنات الحية

بعض المميزات فى الحياة. ربما يدعم هذا التصور أن بعض الكائنات ليس لها جهاز مناعى immune system مثل النباتات الراقية وغير الراقية والطحالب والفطريات والكائنات الحية الدقيقة تحتوى على كميات كبيرة من هذه المركبات. وجد أن النباتات مثل غيرها من الكائنات الحية تميل إلى إنتاج سلسلة من المشابهات لمجموعة معينة من المركبات عن إنتاج مركب واحد رئيسى من هذه المجموعة. ومن الملفت للنظر أنه عبر ملايين السنيين فإن المركبات التى تعطى بعض المميزات للحياة يتم الأحتفاظ بها أما المركبات غير الفعالة المشابه يحدث لها إزالة أو إختفاء خلال عمليات التطور.

النباتات تتفاعل كيماوياً مع الكائنات الحية الأخرى مثل الحشرات والكائنات الحية الدقيقة والنباتات الأخرى وحتى مع الثدييات كنتيجة لما تحتوية من مركبات ثانوية secondary metabolites وهو ما يؤدى إلى عديد من الإستجابات البيولوجية. فطالما أن هذه المركبات الثانوية تنتجها الكائنات الحية فمن المتوقع أن هذه المركبات تعطى النباتات بعض المميزات ضد الأخطار المحيطة أو الأعداء المحتملين. المركبات الثانوية عادة ما تحدث تأثيرها بالعمل خلال التداخل مع الإنزيمات والبروتينات. كما وجد أن بعض هذه المركبات تعمل كمواد تفاعل substrates على بعض المستقبلات وتكون مقلدة لبعض المركبات الموجودة فى الكائنات الحية المستهدفة. البعض الأخر يسبب تداخل فى البروتين protein-protein interaction واللازم لحياة الخلية حياة طبيعية.

من المهم أن نلقى الضوء على بعض العوامل التى لها دور فى تخليق وإنتاج المركبات الثانوية. فعلى سبيل المثال كون النباتات لها جذور فهذا يعطى ضغوط مختلفة عن تلك التى فى الحيوانات. كذلك نجد أن النباتات ليس لها القدرة على الهروب عند مهاجمتها بالحيوانات أو الكائنات الحية الأخرى

التى تستعملها كغذاء. وبناءاً على ذلك فإن النباتات لها طرق أخرى لطرد وفى بعض الأحيان جذب الكائنات الأخرى. عدم الحركة هذا تسمح للنباتات بإنتاج مركبات تجعلها صلبة مثل السليلوز واللجنين وكذا تسمح لها فى النمو فى بيئات مختلفة. ولإنتاج هذه المركبات فإن النباتات تستخدم الإنزيمات لتحفيز التفاعلات المختلفة فى تتابع دقيق لإنتاج أنواع معينة من المركبات. هذه الإنزيمات التى تتحكم فى بناء وتكسر وإنتاج صور المركبات التى تخزن فى النبات هى التى تنظم مستوى هذه المركبات المخلقة وكميتها. والذى يتحكم فى هذه الإنزيمات جينات معينة. لذا فإن عمليات تخليق المركبات داخل النبات غاية فى التعقيد. ونجد أن المركبات المخلقة لا تغادر النبات لكن هذه المركبات تقوم بجذب أو طرد الكائنات الأخرى وعليه فهى وسيلة للتواصل بين النباتات والحيوانات أو بين النباتات وبعضها البعض.

مما سبق يتضح أن هناك العديد من الإتجاهات والنظريات التى وضعت لتفسير لماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية ، لكن فى الواقع كل هذه إجتهادات وليس واضحاً السبب القاطع وراء إنتاج هذه المركبات بواسطة النبات. بعض من هذه النظريات يبدو منطقياً، ومن هذه التفسيرات ما يلى:

أ. بعض الباحثين يعتقد أن هذه المركبات هى نواتج إزالة السمية للمركبات السامة أو المركبات التى تنتج بكميات زائدة عن حاجة النبات .

ب. البعض يتصور أن هذه المركبات ماهى إلا مصادر للطاقة (الغذاء) يخزنها النبات لحين الإحتياج إليها فيقوم النبات بتكسير هذه المركبات للحصول على الطاقة وقت الحاجة.

جـ. يعتقد بعض الباحثين أن هذه المركبات عبارة عن نواتج ثانوية أثناء تخليق بعض المركبات الهامة داخل النبات مثل الهرمونات وغيرها.

ء. بعض المركبات الثانوية تكون عبارة عن رسائل كيماوية بين أفراد النوع الواحد.

هـ. بعض هذه المركبات يعمل كجهاز دفاعى كيماوى ضد الكائنات الحية التى تهاجم النبات، فقط لوحظ أن العديد من المركبات الثانوية لها تأثيرات مضادة للفطريات والبكتيريا ، كما أن للعديد من المركبات تأثيراً ساما على الحشرات والحيوانات الأخرى ، كما لوحظ أن لهذه المركبات تأثير تثبيطى على نمو العديد من النباتات والحشائش. وعلى الجانب الأخر وجد أن هناك علاقة بين زيادة تركيز المركبات الثانوية ومدى مقاومة النباتات للأمراض النباتية مثل مركبات الفينولات.

و. وجد أن للمركبات الثانوية دور فى نظام الإنزيمات فى النبات حيث وجد على سبيل المثال أن التربينات تنتج فى فترة سكون النبات وذلك لتحافظ على نشاط الإنزيمات مثل أنزيم Cytochrome P-450 monooxygenase .

4. الفروق بين المركبات الطبيعية والمركبات المحضرة معملياً

النباتات والأحياء الأرضية الأخرى معروف أنها مصدر وفير للمركبات العضوية صغيرة الوزن الجزيئى ولها درجة كبيرة من التنوع الكيميائى والتى لا تقارن بما يمكن تحضيرة معملياً بواسطة الكيميائين وإذا ما نظرنا إلى كل المركبات المعروفة سواء كانت طبيعية أو محضرة معملياً سنجد أن عدد المركبات الفعالة بيولوجياً منها محدود جداً أو ربما لم نجد له فاعلية بعد. واذا ما عملنا إحصائية سنجد أن المركبات الطبيعية أكثر تنوعاً من المركبات المحضرة معملياً كما سنجد أن للمركبات الطبيعية مميزات فريدة والتى تجعلها أكثر ملائمة كعقاقير أو أدوية.

من الناحية الكيماوية فإن المركبات الطبيعية بها بعض الإختلافات الواضحة عن المركبات المحضرة معملياً، حيث أن المركبات الطبيعية بها روابط فردية أكثر ومجاميع أمين وهيدروكسيل حرة أكثر فى حين تحتوى على نسبة أقل من الحلقات الأروماتية. المركبات الطبيعية فيها تنوع أكثر فى النظام الحلقى ، وتكون الحلقات ملتصقة rigid أكثر ، وبها مراكز نشطة ضوئياً ومراكز عدم تماثل أكثر. أما من الناحية البيولوجية فأن الجزيئات الطبيعية لها خصائص تشبه العقاقير أكثر من المركبات المحضرة معملياً.

5. فرص الحصول على مركبات طبيعية جديدة فعالة فى مجال العقاقير

النباتات تنتج مجموعات كبيرة جداً من المواد العضوية والتى لها تركيبات كيماوية متنوعة. العديد من هذه المركبات ضرورى لنمو وتطور النبات وعادة ما يستخدم بواسطة الإنسان والحيوان كمصدر للغذاء. تشمل هذه المركبات السكريات والسليولوز والنشا والأحماض الدهنية والدهون والبروتينات وغيرها من المركبات والتى تعرف بنواتج الهضم الأولية primary metabolites . بالإضافة إلى المركبات الأولية فإن النباتات تحتوى على عدد ضخم من المركبات الثانوية secondary metabolites والتى تشمل مجاميع كيماوية مثل التربينات Terpenes و القلويدات Alkaloids والجليكوسيدات Glycosides والفينولات Phenols والبوليكيتيدات Polyketides وغيرها. التنوع فى المركبات الثانوية هائل جداً فعلى سبيل المثال نجد أن هناك ما يقرب من30000 مركب من التربينات و12000 مركب من القلويدات و2500 مركب من الفينيل بروبانويدات phenylpropanoids تم عزلها والتعرف عليها.

النباتات تعتبر مصدر غير محدود ومتجدد للمركبات ذات الفاعلية البيولوجية المفيدة فى مجالى الطب والزراعة. فعلى الرغم من الدراسات العديدة

التى أجريت على عزل والتعرف والاستخدام للمركبات المعزولة من النباتات إلا إنه هناك العديد من النباتات لم تفحص من الناحية الكيماوية والبيولوجية معا حتى وقتنا الحالى. وكما يقدر الباحثون ان عدد النباتات على سطح الأرض بحوالى 500000 نوع فان الأنواع كاملة التعرف تزيد قليلاً عن 250000 نوع. من الناحية الكيماوية فإنه 10% فقط من هذه النباتات هو الذى تم دراسته. حتى من بين أو ضمن النباتات التى درست نجد أن العديد منها لم يدرس بشكل منظم أو كامل وعند إعادة فحصها يتم عزل والتعرف على مركبات جديدة. من هنا نجد أن المجال مازال مفتوحاً للحصول على مركبات جديدة تفيد فى المجالات الطبية والزراعية.

من المعروف أن المنتجات الطبيعية لعبت دوراً هاماً فى تطور العقاقير الحديثة خاصة فى مجالى المضادات الحيوية وعلاج السرطان. لكن الأهم أن المنتجات الطبيعية أعطت العلماء مركبات كيماوية فريدة كانت غير متوقعة فى أغلب الأحيان ، كما ألهمت العلماء إلى مركبات جديدة مختلفة تماماً عن العقاقير الموجودة. ويرجع ذلك إلى التطور الكبير الذى حدث فى ثمانينيات القرن الماضى فى علوم البيولوجيا الجزيئية molecular biology وفى إدخال نظم الحاسب الألى فى الكيمياء أو فى تحضير المركبات العضوية والذى يعرف بـ computational chemistry وكذلك combinatorial chemistry والذى فيه يتم إدخال عدد كبير من المركبات إلى الحاسب الألى لمعرفة من الأنسب فى الفاعلية البيولوجية وكذلك بعض الأفكار الأخرى التى قللت الإهتمام بالمركبات الطبيعية كمصدر للأدوية بزعم أنها تأخذ وقت طويل وغير إقتصادية ولها عدد من المشاكل فى كيفية الحصول عليها من مصادرها الطبيعية. لكن إتجاه combinatorial chemistry لم يعطى نتائج طيبة حيث من عام 1981م وحتى عام 2002م لم يعطى هذا الإتجاه مركب واحد يستخدم طبياً بالرغم من أن هناك عدد من المركبات فى مراحل التجريب

النهائية. وفى نفس الفترة قل عدد الأدوية الجديدة التى نزلت إلى الأسواق إلى النصف مما أدى إلى معناة بعض شركات الأدوية مما أدى إلى رجوع الإهتمام بالمنتجات الطبيعية كمصدر للدواء مرة أخرى. أيضاً حدث تطور كبير فى طرق العزل والتعرف والتقييم الحيوى مما قلل من الوقت المستغرق فى العزل والتعرف ودراسة الفاعلية وذلك بظهور الأجهزة المركبة والتى تسمى hyphenated technologies ومن أمثلتها أجهزة الكروماتوجرافى السائل-مطياف الكتلة LC-MS والكروماتوجرافى السائل-مطياف الكتلة-مطياف الكتلة LC-MS-MS والكروماتوجرافى السائل-الرنين النووى المغناطيسى LC-NMR والكروماتوجرافى السائل عالى الأداء-مطياف الكتلة HPLC-MS.

مما يؤكد الطرح السابق وتبعاً لمنظمة الصحة العالمية فأن 75% من الناس حول العالم يثقون فى المنتجات الطبيعية والطب الشعبى فى العلاج خاصة فى المراحل الأولية من تطور الأمراض. على الجانب الأخر فإن هناك إحصائية حديثة تقول أن 61% من 877 عقار تم إنتاجه حول العالم كانت لها صلة بالمنتجات الطبيعية سواء كانت مركبات طبيعية أو حورت عن مركبات طبيعية أو حضرت كنموذج لمركبات طبيعية. وفى إحصائية أخرى وجد أن 39% من 520 دواء أو عقار التى سوقت فى الفترة من 1983م-1994م تم تطويرها وإنتاجها من منتجات طبيعية. وأن 60-80% من المضادات الحيوية وأدوية السرطان هى من مصادر طبيعية ، وفى عام 2000 م كان 60% من الأدوية تحت التجارب ضد السرطان من مصادر طبيعية. وفى عام 2001 م كان 8 أدوية ضمن الـ30 دواء الأعلى مبيعات فى العالم من منتجات طبيعية حيث حققت رقم مبيعات 16 بليون دولار أمريكى. جزء هام من استخدامات المنتجات الطبيعية هو استخدام التداوى بالأعشاب والذى أصبح منتشراً فى

أوروبا و أمريكا و كذلك استخدام الأعشاب كمكملات غذائية وما يعرف أحياناً بالطب البديل.

المنتجات الطبيعية تشارك فى إيجاد مركبات جديدة بأكثر من طريقة ومنها على سبيل المثال: 1) يمكن للمركب الطبيعى أن يستخدم كدواء كما هو دون أي تعديل فى التركيب. 2) يمكن أن يعطى المركب الطبيعى المركب الأساسي أو الهيكل أو النموذج البنائي الذى يتم عمل تعديلات كيماوية لإنتاج دواء أو عقار معين. 3) ربما تكون المركبات الطبيعية لها طريقة فعل بيولوجى جديدة والتى تسمح بتحضير مركبات جديدة مشابه فى التركيب.

وسوف تستمر بمشيئة الله المنتجات الطبيعية لسنوات طويلة قادمة مصدر للمركبات الفعالة التى يمكن أن تستخدم كأدوية للعديد من الأمراض وذلك للأسباب الأتية: 1) أنها تقدم عدد كبير من المركبات الطبيعية المنتوعة فى التركيب الكيماوى. 2) أغلب المركبات الطبيعية لها وزن جزيئ صغير (أقل من 2000 دالتُون أو amu). 3) لها خصائص الأدوية من حيث الإمتصاص والميتابولزم.

بالإضافة إلى ذلك فأن إكتشاف العقاقير والأدوية من النباتات فى تطور مستمر نتيجة للتقدم التكنولوجى فى العديد من المجالات مثل طرق الفصل الكروماتوجرافى والتى سمحت بالعزل السريع لعدد كبير من المركبات ووجود أجهزة التحليل الطيفية أو الإسبكتروسكبوى أو أجهزة الطيف عالية الحساسية والتى تسهل التعرف على التركيب الكيماوى لكميات قليلة جداً من المركبات فى حدود ميكروجرامات، وكفاءة الطرق الكيماوية فى التحضير والإشتقاق وتعديل التركيب للمركبات المعزولة والإتاحة الكبيرة لطرق التقييم الحيوى التى تعطى معلومات لكيميائى المنتجات الطبيعية عن فاعلية المركب المستهدف فى مراحل مبكرة جداً أثناء عمليات الفصل والتنقية.

6. المركبات الطبيعية المعزولة من النبات والمستخدمة كعقاقير

سوف نلقى الضوء هنا على بعض المركبات الطبيعية والتى عزلت من النباتات وأستخدمت فى صورتها الطبيعية كعقاقير أو أدوية. التركيب الكيماوى لأمثلة من هذه المركبات موضحة فى شكلى 1-1 و1-2، ومن هذه المركبات مركب الأرتيميزينين (1) artemisinin والمعزول من نبات الشيح *Artemisia annua* وهو مركب فعال جدا ويستخدم تجارياً فى علاج الملاريا. مركبى (2) cannabidiol و *trans*-tetrahydrocannabinol (3) -Δ^9 المعزولين من نبات *Cannabis sativa* والذى يستخدم فى كندا فى علاج ألأم الأعصاب. مركب (4) digitoxin ومركب (5) digoxin واللذان لهما تأثير إيجابى على تقلص أو إنقباض عضلة القلب فى مرضى القلب تم عزلهما من نبات *Digitalis purpura* ونبات *D. lanata* على الترتيب. القلويد (6) galanthamine المعزول من نبات *Galanthus woronowii* له تأثير جيد فى علاج مرض الألزيهايمر Alzheimer disease .

أما مركبات الأتروبين (7) atropine المعزول من نبات *Atropa belladonna* و (8) hysocyamine المعزول من نبات *Hyoscyamus niger* و (9) scopolamine المعزول من نبات الداتورة *Dattura stramonium* فهى قلويدات الأول والثانى منها مضاد للتشنج ومضاد للحساسية أما الأخير فهو يستخدم للوقاية من الدوار. من مركبات القلويدات أيضا الكودبين (10) codeine والمورفين (11) morphene وهما يعزلان من نبات الأفيون *Papaver somniferum* ويستخدما كمسكنات والنيكوتين (12) Nicotine والمعزول من نبات الدخان والذى يستخدم فى علاج الأعصاب كما يستخدم كلصقات فى علاج الإقلاع عن التدخين.

من المركبات الهامة مركب (13) paclitaxel والمعروف سابقاً بـ taxol وهو من مجموعة الدايتربين التى تحتوى نيتروجين والذى تم عزله من قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* وهو يستخدم فى علاج السرطان. مركبات (14) quinidine و (15) quinine وهى من قلويدات quinoline والتى تم الحصول عليهما من .*Cinchona* spp المركب الأول يستخدم لعلاج زيادة ضربات القلب والثانى يعتبر من أوائل المركبات التى أستخدمت ضد الملاريا. هناك مركبان أخران من القلويدات وهما (16) vinblastine و (17) vincristine اللذان يعزلان من نبات *Catharanthus roseus* ويستخدمان لعلاج السرطان. من ضمن المركبات الهامة مركب (18) physostigmine ومركب (19) pilocarpine والمعزولان من نباتى *Physostigma venensoium* و *Pilocarpus jaborandi* على الترتيب ويستخدمان فى علاج الضعف العضلى والمياة الزرقاء والألزيهايمر. مركب (20) cocaine والمعزول من نبات *Erythroxylum coca* ومركب (21) colchicine والمعزول من نبات *Colchicum autumnale* فإن الأول يستخدم كمخدر موضعى والثانى ضد مرض النقرس. هذا وأن هناك مركبات أخرى لكن نكتفى بهذه المركبات وربما يشار إلى بعض المركبات الأخرى عند دراسة كيمياء أقسام المركبات المختلفة فى الفصول التالية.

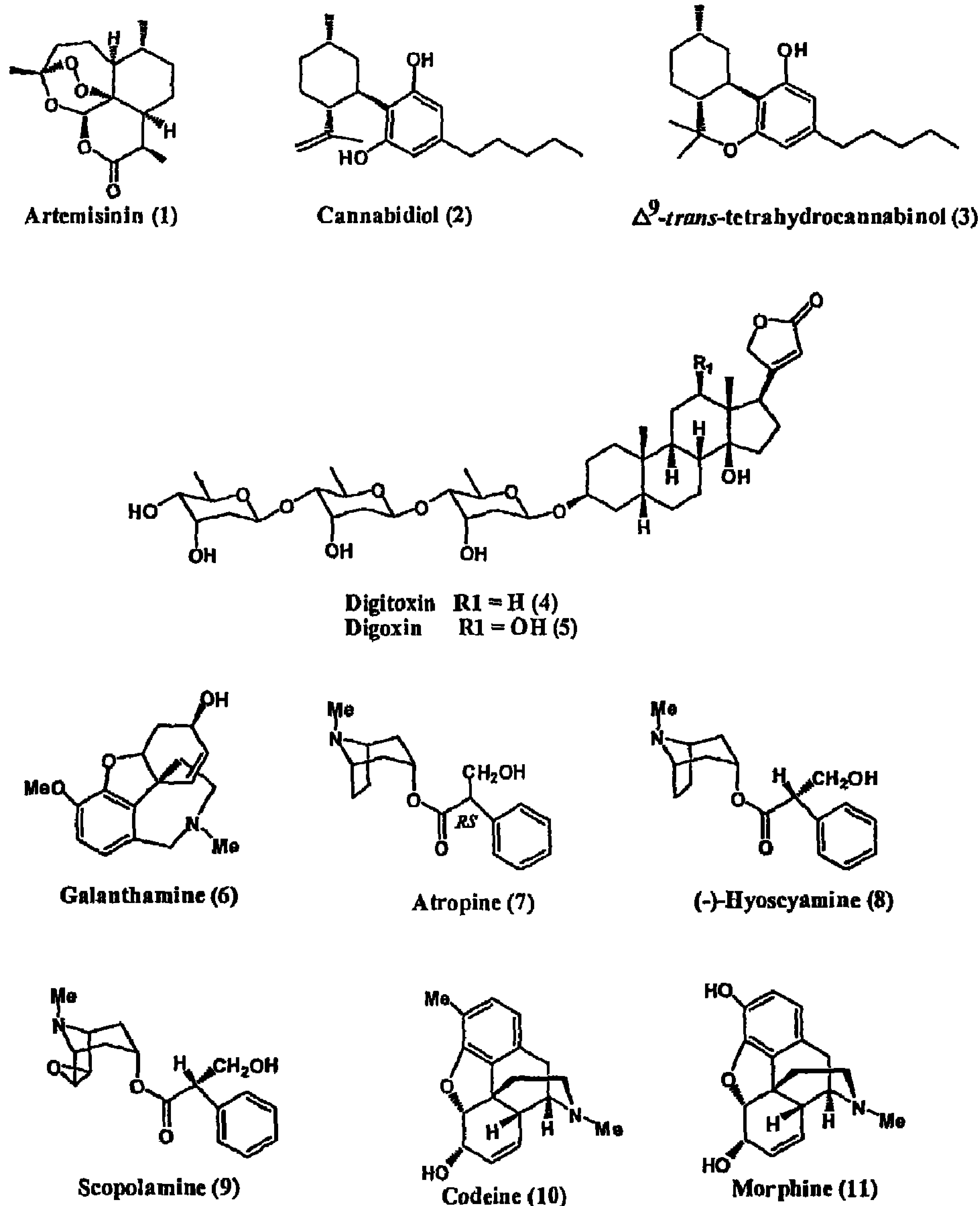
7. المركبات المعدلة أو المخلقة معملياً المعتمدة على المركبات النباتية الطبيعية

هناك العديد من المركبات الفعالة التى تم عزلها والتعرف عليها ثم حور أو عدل التركيب الكيماوى لها بإدخال بعض المجاميع الفعالة والتى تحسن من الفاعلية. هذا التعديل فى التركيب عادة يهدف إلى:1) زيادة الفاعلية، 2) جعل المركب أكثر إتاحة أو وفرة، 3) التغلب على بعض الأثار الجانبية غير

المرغوبة، 4) التغلب على مشاكل عدم الثبات. أمثلة لبعض هذه المركبات الطبيعية المعدلة موضحة فى جدول 1-1.

جدول 1-1. بعض المركبات المعدلة كيميائياً والمركبات الطبيعية المشتقة منها.

المركب الطبيعى	المركب المعدل	الاستخدام
Artemisinin (1)	Arteether (26)	مضاد للملاريا
Atropine (7)	Ipratropium bromide (27)	علاج الربو
Morphene (11)	Apomorphine (28)	مرض باكنسون
Paclitaxel (13)	Docetaxel (29)	علاج السرطان
Quinine (15)	Chloroquine (30)	مضاد حيوى
Vinblastine (16)	Vinorelbine (31)	علاج السرطان
Comptpthecin (22)	Irinotecan (32)	علاج السرطان
Salicin (23)	Aspirin (33)	مسكن
Thebaine (24)	Hydrocodone (34)	مسكن
Theophylline (25)	Aminophylline (35)	علاج الربو

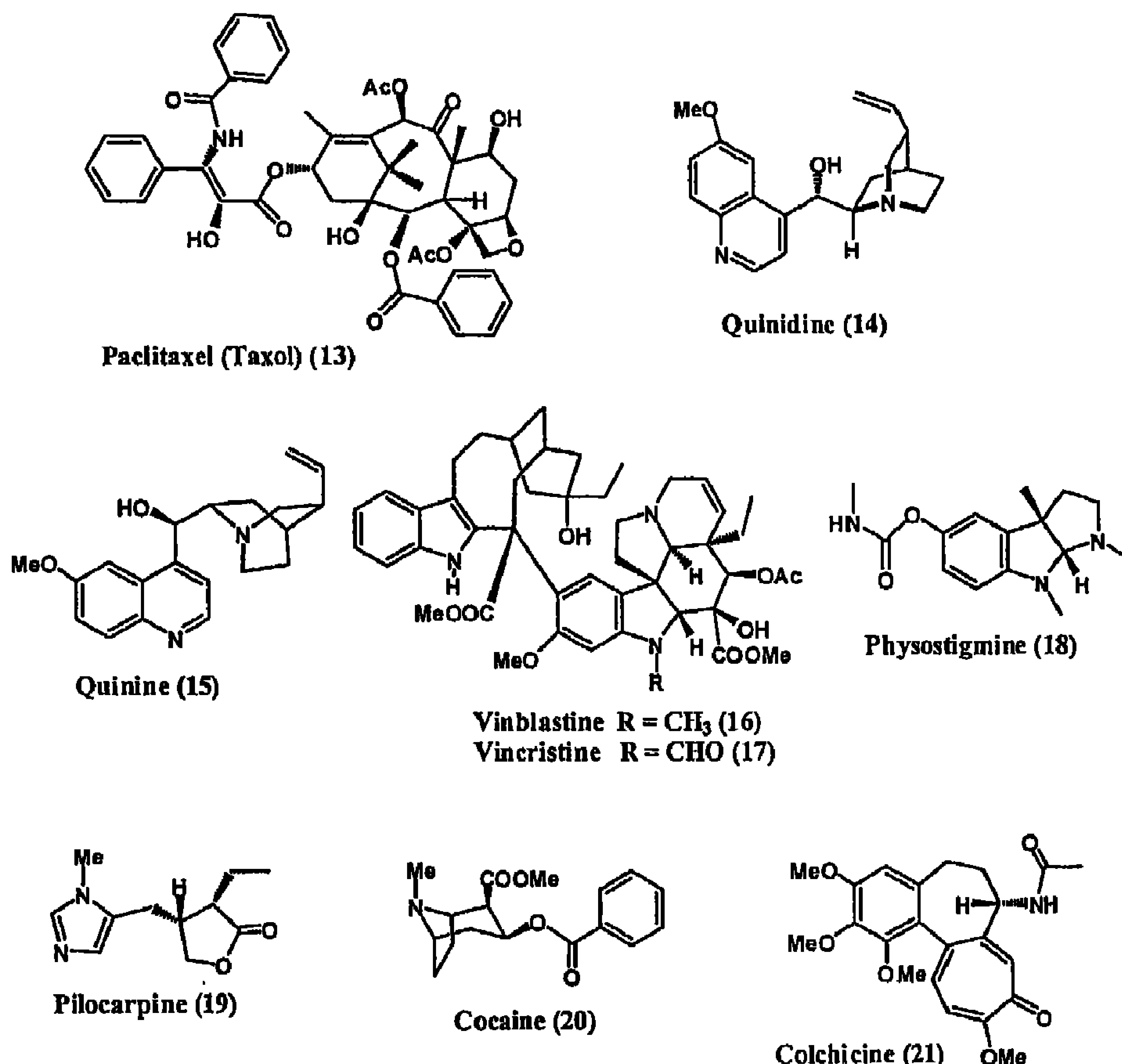


شكل 1-1. التركيب الكيماوى للمركبات الطبيعية (1-11) المستخدمة كعقاقير.

8. إتجاهات البحث العلمى فى المركبات الطبيعية

إستراتيجيات البحث العلمى فى مجال كيمياء المركبات الطبيعية ظهر فيها إختلافات واضحة فى العقود السابقة ، وعليه يمكن تقسيم مدارس البحث

العلمى إلى نوعين من الإتجاهات هما الإستراتيجية القديمة و الإستراتيجية الحديثة.



شكل 1-2. التركيب الكيماوى لبعض المركبات الطبيعية (13-21) المستخدمة كعقاقير.

أ. النظرية القديمة **Old strategy** وتتلخص هذه الإستراتيجية فى النقاط التالية:

1. التركيز على كيمياء المركبات من مصادرها الطبيعية وليس التركيز على الفاعلية البيولوجية أو النشاط البيولوجى، وهنا يكون الهدف الأكبر للباحثين هو دراسة كيمياء المركبات الطبيعية وكيفية تخليقها فى داخل

الكائن الحى واقسامها وتنوعها وما هو الجديد منها وكذلك دراسة تحولاتها المختلفة والتشابه الكيميائى بها وأشكالها الفراغية.

2. البدء بعمليات العزل والتعرف على المركبات المعزولة يلى ذلك دراسة النشاط البيولوجى.

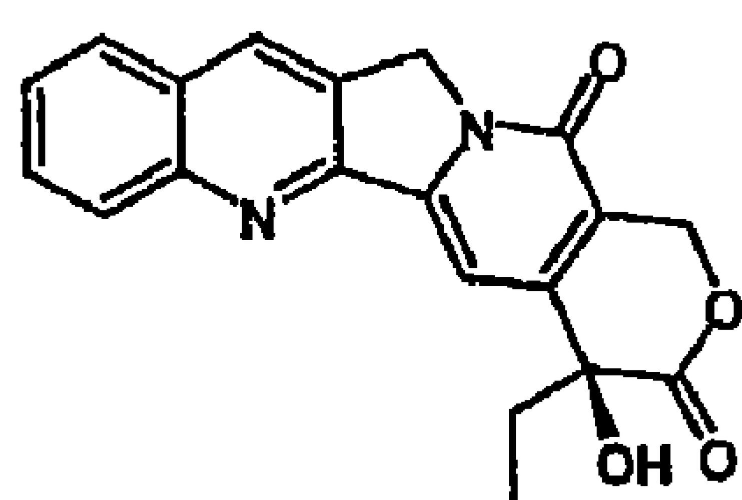
3. تأخذ فى أعتبارها العلاقة بين الأنواع المختلفة وبين التركيب الكيماوى والذى يعرف بالتقسيم على أسس كيميائية Chemotaxonomic investigation

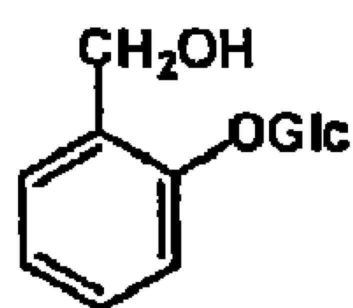
4. إختيار النباتات أو الكائنات الحية تحت الدراسة يعتمد على المعلومات المتاحة عن الاستخدامات الطبية والطب الشعبى والاستخدامات التقليدية.

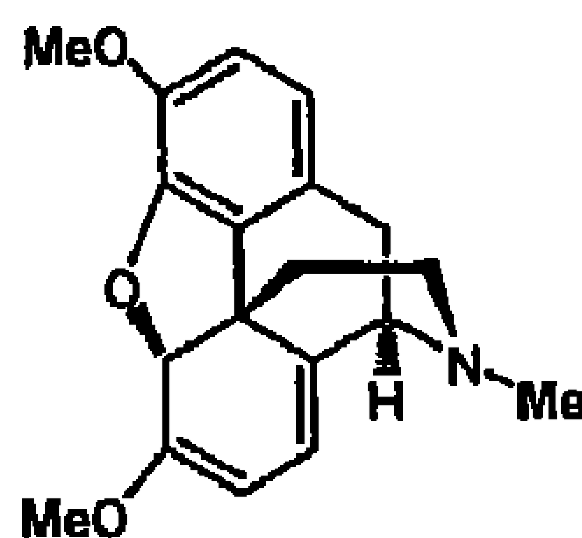
ب. النظرية الحديثة Modern strategy وتتلخص هذه الإستراتيجية فى النقاط التالية:

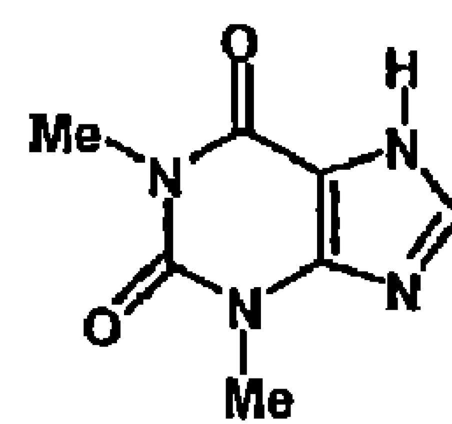
1. تعتمد فى عزل المركبات على دراسة النشاط البيولوجى أولاً لمستخلص النبات أو الكائن تحت الدراسة فإذا كان له فاعلية بيولوجية يتم البدء فى عزل المركبات المسئولة على الفاعلية أما إذا كان ليس له فاعلية بيولوجية فلا يتم أتمام الدراسة عليه ويسمى هذا النوع من عزل المركبات الطبيعية "العزل المعتمد على الفاعلية البيولوجية Bioassay-guided isolation

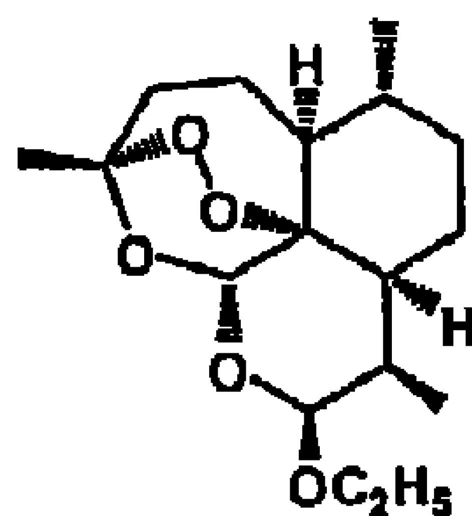
2. تهتم بعمل قاعدة معلومات للمركبات المعزولة والمعروفة أو ما يسمى بالمكتبات الكيميائية حيث يسهل ذلك من عملية البحث عن هذه المركبات ومفيد عند دراسة كيمياء نبات معين فيتم الرجوع إلى هذه

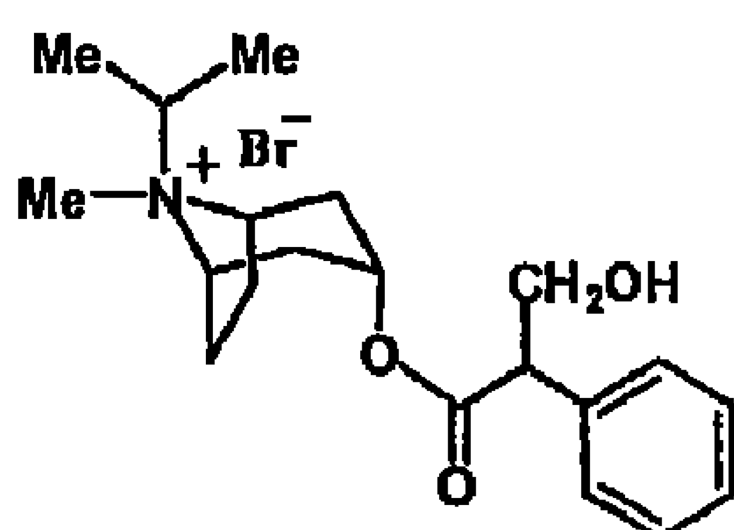


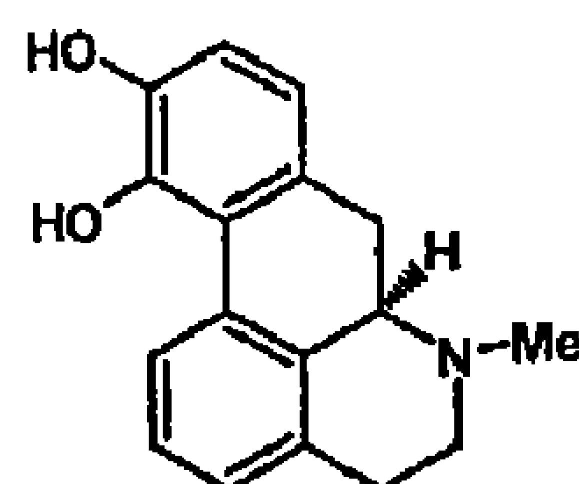


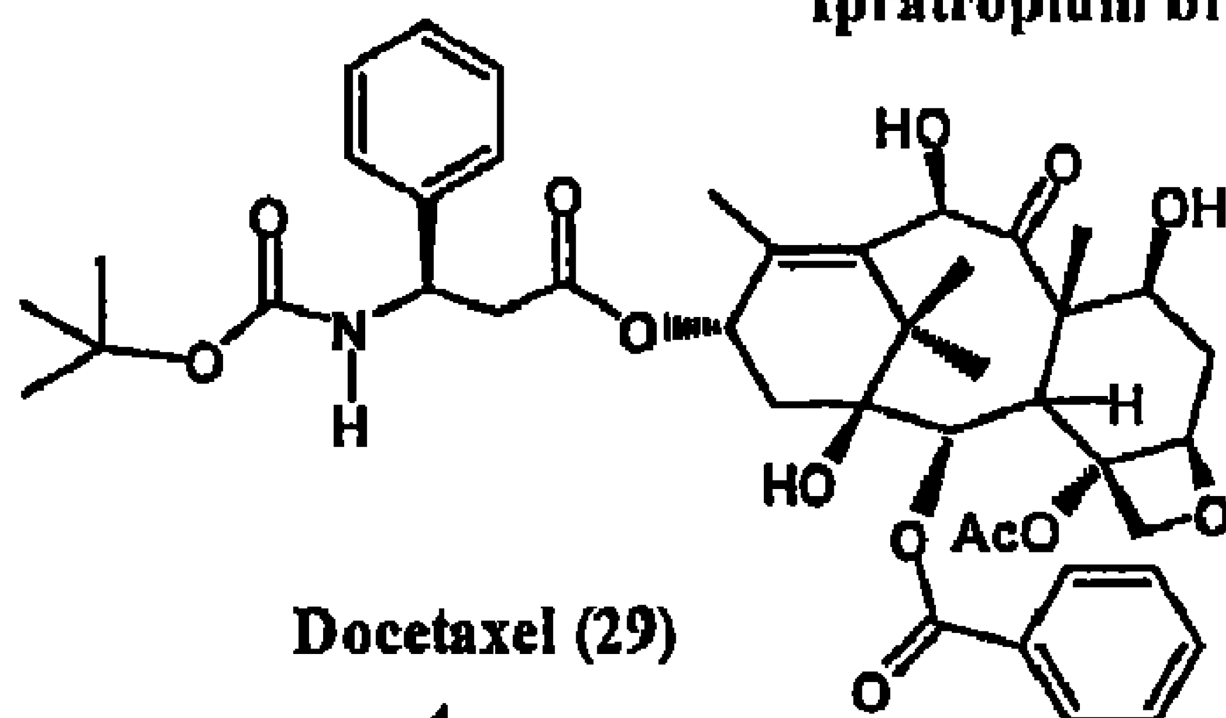


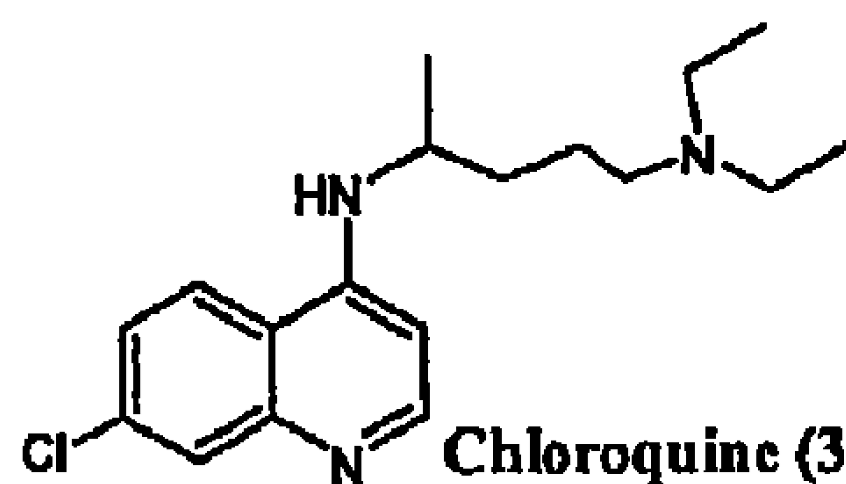


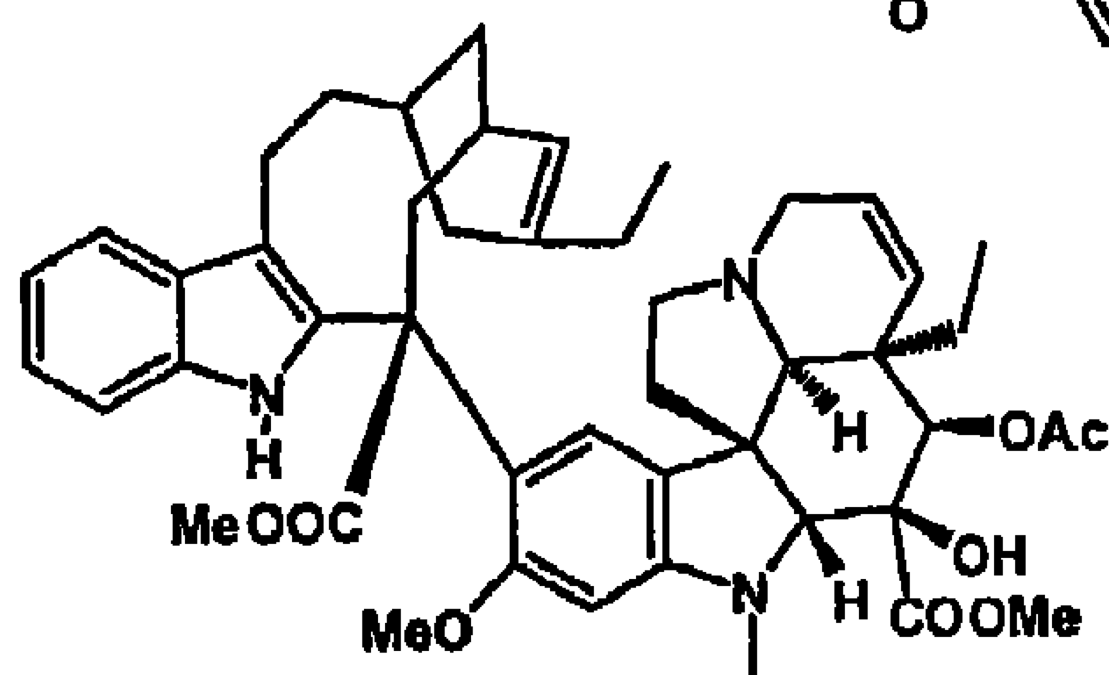


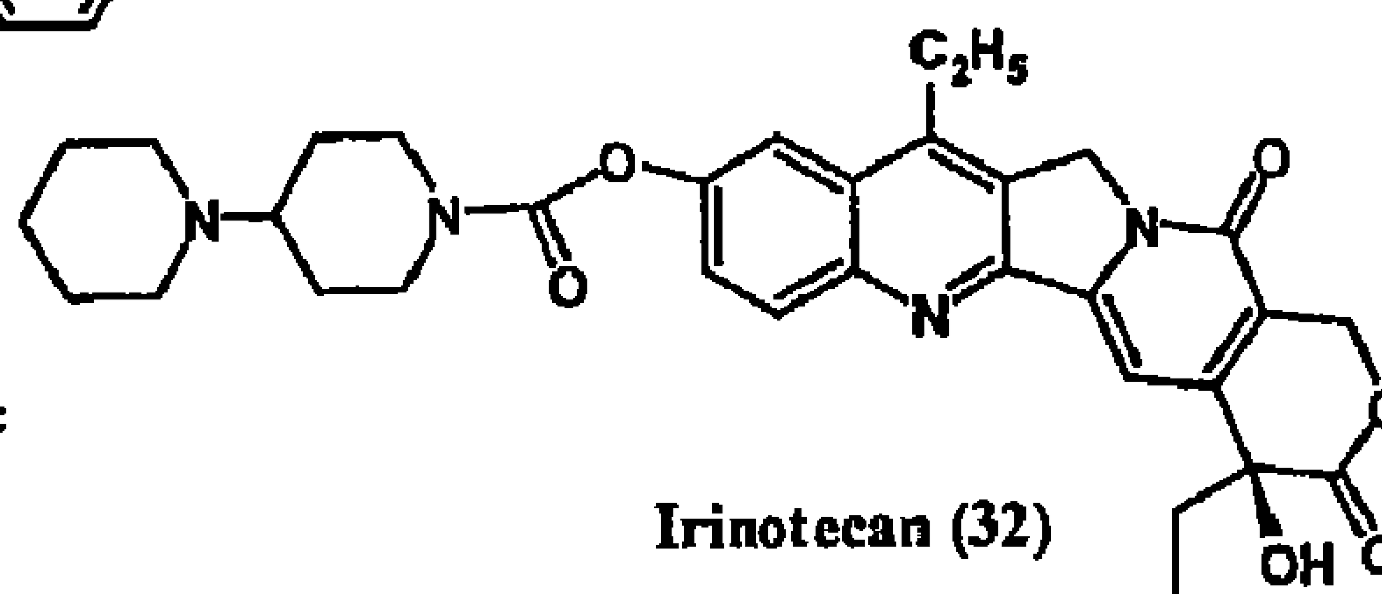


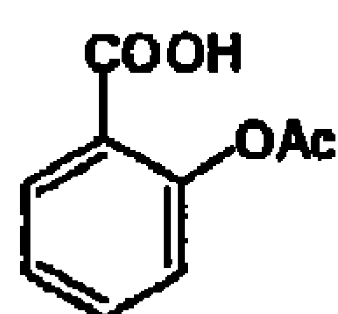


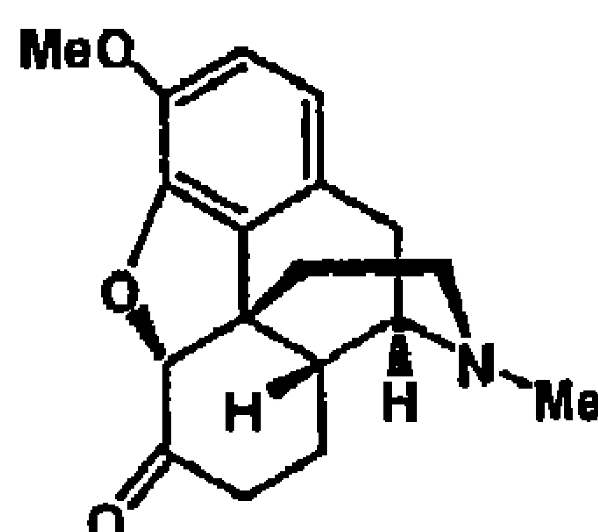


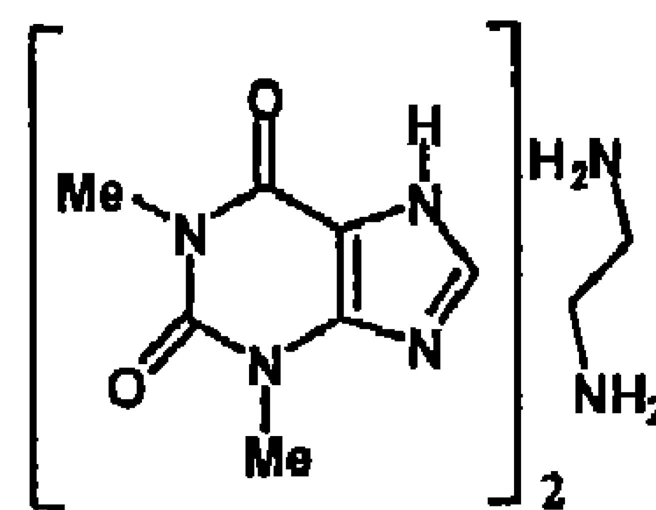












شكل 1-3. التركيب الكيماوى للمركبات الطبيعية (22-25) وللمركبات المشتقة منها (26-35) المستخدمة كعقاقير.

المكتبات ويتم التعرف على عدد وكيمياء المركبات المعزولة من هذا النبات .

3. يهتم هذا الإتجاه بإنتاج المركبات الطبيعية من النبات بطرق غير تقليدية مثل استخدام مزارع الأنسجة لأنتاج أنواع معينة من المركبات ، كما تهتم بتحوير المادة الجينية للنبات لإنتاج مركبات معينة وهو ما يسمى Genetic manipulation.

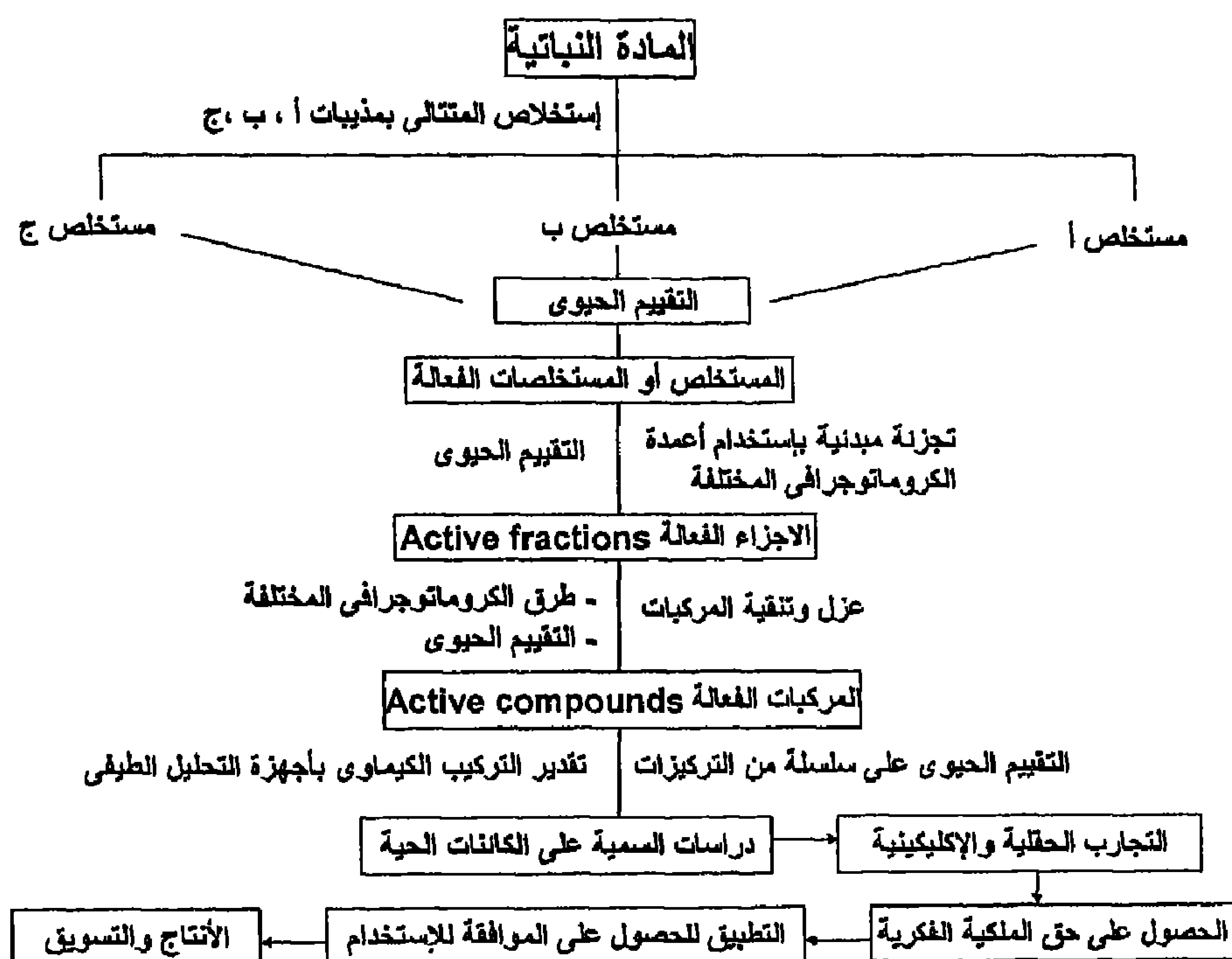
4. يركز هذا الإتجاه أكثر على الفاعلية البيولوجية قبل عزل المركبات الطبيعية. أى أختبارات التقييم الحيوى والفاعلية البيولوجية تكون على المستخلص الخام وعلى النواتج التجزئة للمستخلص الخام وفى النهاية على المركبات النقية المعزولة.

5. يتم أختيار النباتات تحت الدراسة معتمداً على الإستخدمات الطبية والطب الشعبى والاستخدامات التقليدية ويضاف إلى ذلك الإختيار العشوائى لعدد من النباتات لإختبار تأثيرها على أفة معينة أو مرض معين.

يوضح شكل 1-4 الخطوات التى يمر بها إنتاج المركب الطبيعى ، وهذه العملية معقدة جداً وغاية فى الصعوبة وتحتاج إلى وقت طويل وإمكانيات هائلة كما يحتاج إلى باحثين مميزين حتى يتمكنوا من عزل المركبات والتعرف عليها وإجراء التقييم الحيوى. ويجدر الإشارة هنا أن إحتمال الحصول على مركب أو منتج جديد ضعيف جداً وان هذه العملية تأخذ وقت ومجهود كبيرين.

9. دور التكنولوجيا الحيوية فى إنتاج العقاقير أو المركبات الفعالة بيولوجياً

استخدام التكنولوجيا الحيوية فى مجال المنتجات الطبيعية يمكن أن يأخذ شكل من الأشكال التالية: 1) إنتاج المركبات الطبيعية بواسطة زراعة الأنسجة. 2) إنتاج المركبات الطبيعية داخل عائل أو نبات معين وذلك عن طريق الهندسة الوراثية. 3) إنتاج مركبات جديدة عن طريق إدخال مركبات وسطية أو المركبات المحفزة فى مسار التخليق للمركبات سواء كانت هذه المحفزات كيميائية أو بيولوجية. 4) تحويل أو تعديل المركبات النباتية الطبيعية باستخدام الكائنات الحية الأخرى مثل الكائنات الحية الدقيقة.



شكل 1-4. الخطوات التى يمر بها إنتاج مركب طبيعى من النبات للاستخدام التجارى.

غالباً ما يكون استخدام البيوتكنولوجى فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية بهدف حل مشكلة قلة كمية المركبات المعزولة أو النباتات المصدر لهذه المركبات وتقليل تكاليف الإنتاج والمحافظة على البيئة بتقليل الخلل فى النظام البيئى. وسوف نعرض هنا مثال واحد لدور التكنولوجيا الحيوية فى هذا المجال. مركب (13) paclitaxel والذى يعزل من قلف ساق شجرة *Taxus bervifolia* ، وهذه الشجرة تأخذ 200 سنة لتكون ناضجة وجاهزة لأخذ القلف منها لإنتاج هذا المركب لذا فإن إنتاج هذا المركب لم يكن مستمر لقلة الكمية المعزولة من الشجرة أو لعدم توفر الشجرة ولذلك كانت هناك مشكلة فى إنتاج المركب للاستخدام فى التجارى. لم يتم الحصول على مصدر أخر لهذا المركب من أجناس *Taxus* الأخرى وفى المقابل تحضير المركب معملياً كان صعباً ويستغرق وقتاً طويلاً. أحد المصادر الجيدة لإنتاج هذا المركب هو إجراء تعديل كيميائى على المركب deacetylbaccatin III والموجود فى أوراق نبات *Taxus baccata* والذى يمكن زراعته بسهولة فى الصوب الزجاجية. هذه الطريقة بالرغم من إنها مستمرة وصديقة للبيئة لكن ما زالت تحتاج إلى 11 خطوة لتحضير المركب. فى عام 2002 م تم إنتاج هذا المركب عن طريق زراعة الأنسجة للنبات الصينى *Taxus chinensis* كما وجد أن هناك بعض المركبات المحفزة لإنتاج المركب مثل methyl jasmonate والـ ethylene و فطر *Aspergillus niger* أظهرت زيادة فى إنتاج paclitaxl بواسطة الخلايا.

زراعة الأنسجة تعتبر مفيدة جداً فى المعامل وفى الصناعة لإنها تتيح إنتاج المركبات الطبيعية تحت ظروف متحكم فيها وتعطى المنتج الطبيعي بدون التأثر بمشاكل النباتات المنتجة للمركبات مثل الظروف البيئة والمناخية والجغرافية السياسية كذلك تتيح هذه الطريقة تعديل مسار إنتاج المركبات

الطبيعية وكذلك زيادة كمية المنتج. كذا تمكن هذه الطريقة من إنتاج مشتقات المركبات الطبيعية وذلك بإضافة بعض المركبات الوسطية أثناء التخليق.

المراجع

Anekonda TS, Reddy PH, Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? *Brain Res Brain Res Rev* 50:361–376, 2005.

Anonymous,*Guidelines for the Treatment of Malaria*, World Health Organization, Geneva, 2006.

Bahar M, Deng Y, Fletcher JN, Kinghorn, AD, Plant-derived natural products in drug discovery and development: an overview, Ikan R, (ed.), in *Selected topics in the chemistry of natural products* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. pp. 11-48, 2008.

Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR, Plant-derived natural products in drug discovery: An overview, in Kinghorn AD, Balandrin MF, eds., *Human Medicinal Agents from Plants*, Symposium Series No. 534, American Chemical Society Books,Washington, DC, pp. 2–12, 1993.

Balandrin, MF, Klocke, JA, Wurtele, ES, Bollinger WH, Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science* 228, 1154–1160, 1985.

Cordell GA, Quinn-Beattie ML, Farnsworth NR, The potential of alkaloids in drug discovery, *Phytother Res* 15:183–205, 2001.

Cragg GM, Newman DJ, Plants as a source of anti-cancer agents, *J Ethnopharmacol* 100:72–79, 2005.

De Luca V, St Pierre B, The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. *Trends Plant Science* 5: 168–173, 2000..

DeSimone RW, Currie KS, Mitchell SA, Darrow JW, Pippin DA, Privileged structures: applications in drug discovery. *Comb Chem High Throughput Screen* 7: 473–493, 2004.

Evans FJ, Natural products as probes for new drug target identification, *J Ethnopharmacol* 32:91–101, 1991.

Exarchou V, Krucker M, van Beek TA, *et al.*, LC-NMR coupling technology: Recent advancements and applications in natural products analysis, *Magn Reson Chem* 43:681–687, 2005.

Fabricant DS, Farnsworth NR, The value of plants used in traditional medicine for drug discovery, *Environ Health Perspect* 109(Suppl. 1):69–75, 2001.

Fischbach MA, Walsh CT, Biochemistry. Directing biosynthesis, *Science* 314:603–605, 2006.

Frankel OH, Brown AH, Burdon, JJ, *The Conservation of Plant Biodiversity*. Cambridge University Press, New York, 1995.

GeissmanTA, Croat DHG, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper and Company, 1969.

Gentry AH, Tropical forest biodiversity and the potential for new medicinal plants, in Kinghorn AD, Balandrin MF (eds.), *Human Medicinal Agents from Plants*, Symposium Series No. 534, American Chemical Society Books, Washington, DC, pp. 13–24, 1993.

Gullo VP, Hughes DE, Exploiting new approaches for natural product drug discovery in the biotechnology industry, *Drug Discov Today* 2:281–286, 2005.

Ikan R., The origin and the nature of natural products, Ikan R, (ed.), in *Selected topics in the chemistry of natural products* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. pp. 1-9, 2008.

Jaroszewski JW, Hyphenated NMR methods in natural products research. Part 1: Direct hyphenation, *Planta Med* 71:691–700, 2005.

Jaroszewski JW, Hyphenated NMR methods in natural products research. Part 2: HPLC-SPE-NMR and other new trends in NMR hyphenation, *Planta Med* 71:795–802, 2005.

Jarvis BB, Miller JB, Natural products, complexity and evolution, in Romeo *et al.* (eds.), *Biochemical Diversity and Redundancy in Biological Interactions*, Plenum Press, New York, 1996.

Jones WP, Chin YW, Kinghorn AD, The role of pharmacognosy in modern medicine and pharmacy, *Curr Drug Targets* 7:247–264, 2006.

Kinghorn AD, Farnsworth NR, SoejartoDD,Cordell GA, Swanson SM, Pezzuto JM, Wani MC, Wall ME, Oberlies NR, Kroll DJ, Kramer RA, Rose WC, Vite GD, Fairchild CR, Peterson RW, Wild R, Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents, *Pharm Biol* 41(Suppl.):53–67, 2003.

Nakanishi K, A historical perspective of natural products chemistry in Barton D and Nakanishi K (eds.), *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 2, XXI–XXXVIII, Elsevier Publishers, 1995.

Newman DJ, Cragg GM, Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J Nat Prod* 70:461–477, 2007.

Newman DJ, Cragg GM, Snader KM, Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002, *J Nat Prod* 66:1022–1037, 2003.

Rao SR, Ravishankar GA, Plant cell cultures: Chemical factories of secondary metabolites, *Biotechnol Adv* 20:101–153, 2002.

Rose JE, Behm FM,Westman EC,Kukovich P, Precessation treatment with nicotine skin patch facilitates smoking cessation, *Nicotine Tob Res* 8:89–101, 2006.

Samuelsson G, *Drugs of Natural Origin: A Textbook of Pharmacognosy*, 5th Rev ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2004.

Shibata S, A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry, pharmacology of licorice, *Yakugaku Zasshi* 120:849–862, 2000.

van Agtmael MA, EggelteTA, van Boxtel CJ, Artemisinin drugs in the treatment of malaria: From medicinal herb to registered medication, *Trends Pharmacol Sci* 20:199–205, 1999.

Wang C,Wu J,Mei X, Enhancement of taxol production and excretion in *Taxus chinensis* cell culture by fungal elicitation and medium renewal, *Appl Microbiol Biotechnol* 55:404–410, 2001.

Wani MC,Taylor HL,Wall ME, Coggon P,McPhail AT, Plant antitumor agents. VI.The isolation and structure

of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, *J Am Chem Soc* 93:2325–2327, 1971.

الباب الثانى

2. التخليق الحيوى للمنتجات الطبيعية النباتية

Biosynthesis of Plant Natural products

1. مقدمة

النباتات تنتج عدد ضخم من المركبات الطبيعية والمتنوعة فى التركيب الكيماوى. تشير الإحصاءات أن عدد هذه المركبات يزيد عن 200000 مركب . هذه المركبات عادة ما يطلق عليها نواتج الهضم الثانوية secondary metabolites تمييزاً لها عن نواتج الهضم الأولية primary metabolites والتى تكون ضرورية لنمو النبات وتكاثره وتطوره. أى أنه وبمعنى أخر فإنه يمكن تقسيم المركبات الطبيعية التى ينتجها النبات إلى ثلاث أقسام رئيسية وهى: القسم الأول وهى المركبات الموجودة بالخلايا والتى تلعب دوراً أساسياً فى عمليات البناء وتكاثر الخلايا وتشمل الأحماض النووية والأحماض الأمينية الأساسية والسكريات وتعرف بنواتج الهضم أو الأيض الأولية. القسم الثانى وهى المركبات كبيرة الوزن الجزيئ والتى تسمى البوليمرات مثل السليلوز واللجنين والبروتينات والتى تكون الأغشية والجدر الخلوية. القسم الثالث هى المركبات التى تكون مميزة لعدد محدود من الأنواع والتى تعرف بنواتج الهضم الثانوية. كما يمكن القول هنا أن نواتج الهضم الأولية أو المركبات الأولية تحدث تأثيرها البيولوجى داخل الخلية التى تكونت فيها فى حين أن المركبات الثانوية فإنها تحدث تأثيرها على كائنات أخرى لذلك فهى حظيت بالكثير من الأهتمام.

المركبات الثانوية كان يشار إليها قديماً على أنها عديمة الفائدة للنبات أو ليس لها وظيفة فى النبات وأنها من المخلفات waste products. لكن مع تطور علم البيئة ecology أصبح واضحاً أن لهذه المركبات دوراً مهماً لتفاعل النبات مع الظروف المحيطة به سواء كانت عوامل بيئية حية أو غير حية. فيمكن أن تعمل على سبيل المثال كمواد دفاعية ضد الحشرات ومسببات الأمراض النباتية ، أو كصبغات نباتية تعمل على جذب الحشرات التى تقوم بالتلقيح أو كفرمونات أو مركبات ناقلة للرسائل أو الإشارات. أى أن لهذه المركبات دور تنظيمى للعلاقة بين النبات والكائنات الحية الأخرى المحيطة به. فى هذا الصدد لا يفوتنا التنوية أن لعدد من هذه المركبات تأثيراً مانعاً للتغذية وطارداً وجاذباً للحشرات والحيوانات الأخرى. على الجانب الأخر هناك دور مهم للمركبات الثانوية حيث وجد أن هناك علاقة بين التركيب الكيماوى للنباتات والوضع التقسيمى لها وهذا ما يعرف Chemotaxonomy.

المركبات الفعالة بيولوجياً الموجودة فى النباتات الطبية و العطرية والسامة والتى تم دراستها والتعرف عليها هى مركبات ثانوية، وتقول بعض الإحصاءيات أن أكثر 40% من الأدوية من مصادر طبيعية أو أصلها طبيعى.

المركبات الثانوية يمكن أن تقسم على أكثر من أساس مثل التركيب الجزيئ و النشاط البيولوجى وطبيعية التخليق داخل النبات. تركيب هذه المركبات يبدو وأنه شديد التنوع وأن هناك العديد من الأقسام للمركبات الطبيعية، لكن النظرة المتعمقة تظهر أن العديد من هذه المركبات تتبع مجموعة واحدة من المركبات والتى لها مسلك تخليقى معين داخل النبات. فى بعض المراجع والكتب نجد أن هناك أقسام عديدة للمركبات الطبيعية لكن فى الحقيقة

أن هذه المجموعات ماهى إلا تحت أقسام. وعليه تقسم المنتجات الطبيعية إلى أربع أقسام رئيسية هى

1- القلويدات Alkaloids

2- الفينيل بروبانويدات Phenylpropanoids

3- البوليكيتيدات Polyketides

4- التربينات Terpenoids

وتضيف بعض المراجع قسمين أخرين هما

5- الأحماض الأمينية والبيبتيدات الخاصة Specialized amino acids and peptides

6- الكربوهيدرات أو السكريات الخاصة Specialized carbohydrates

يتفرع من هذه الأقسام كل تحت الأقسام الأخرى للمنتجات الطبيعية والتى هى عديدة ومتنوعة.

2. تخليق المركبات الطبيعية داخل النبات

النباتات تخلق العديد من المركبات الطبيعية المتباينة فى التركيب ويمر تخليق المركبات بعمليات كيميائية معقدة ومتتالية مثل عمليات الأكسدة والإختزال والإضافة والبلمرة والتكثيف والتكسير وإعادة التنظيم. كل هذه العمليات تتم بنظام دقيق يبهر المنشغلين بالكيمياء، أى يمكن أعتبار النبات مصنع للمركبات، هذه المركبات أما مركبات أولية أو مركبات ثانوية. وعادة ما

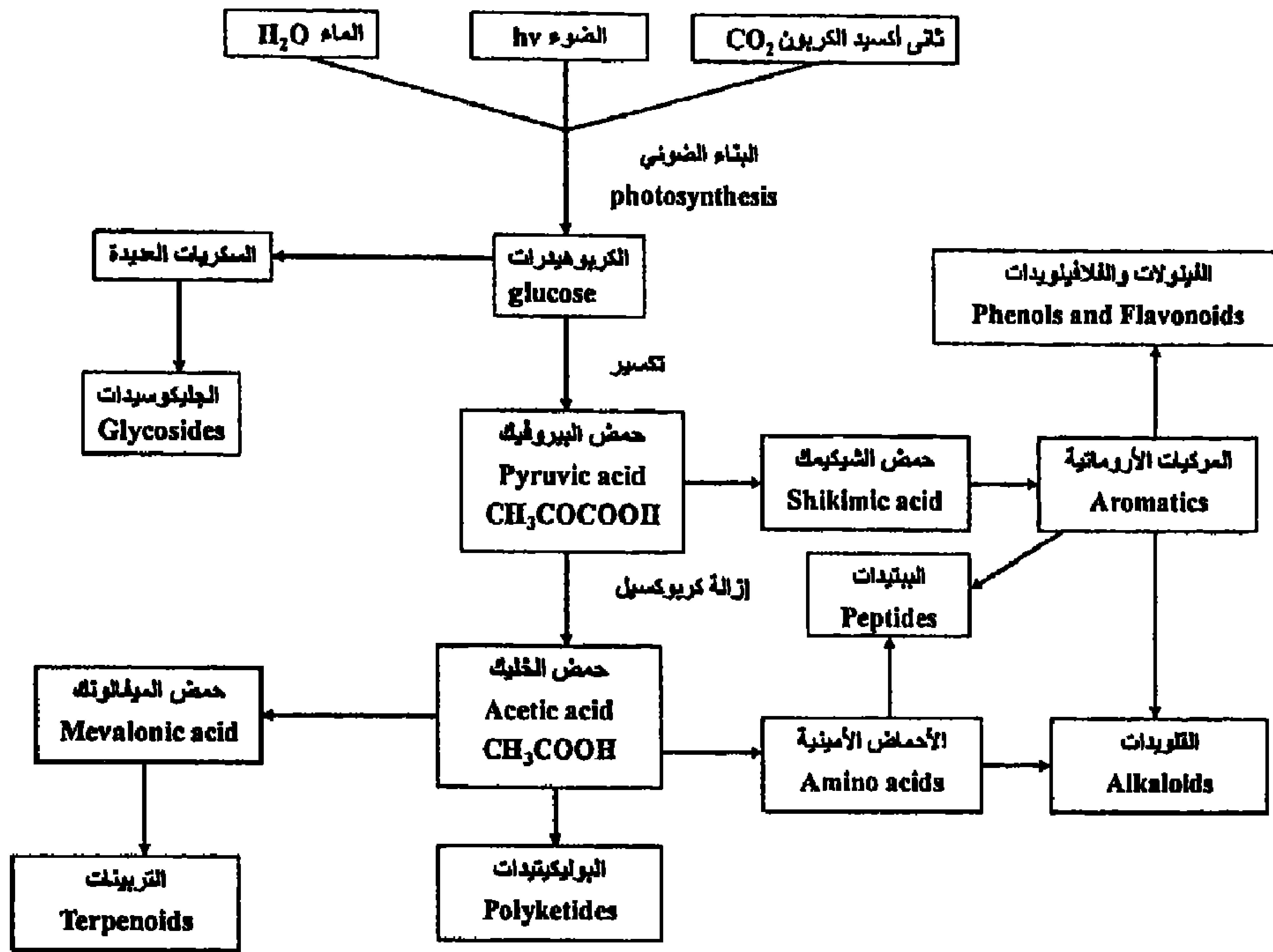
يبدأ تخليق المركبات داخل النبات من المركبات غير العضوية مثل الماء وثاني أكسيد الكربون وفى وجود الضوء حيث يقوم النبات بعملية البناء الضوئي photosynthesis حيث يبدأ تخليق أول مركب وهو الجلوكوز. يلى ذلك دخول الجلوكوز فى عدد من العمليات الكيميائية والتفاعلات والدورات ليعطى عدد من المركبات المختلفة. حيث يتكون عدد من الأحماض الهامة والتى هى المفاتيح لتخليق المركبات الثانوية مثل حمض الخليك acetic acid و حمض البيروفيك pyruvic acid وحمض الشيكيمك shikimic acid ، ومن هذه الأحماض تخلق أنواع المركبات الطبيعية المختلفة.

يوضح شكل 2–1 مخطط مبسط لتصور تخليق المركبات الثانوية داخل النبات وفيه نجد أن الجزئ الأول الذى تكون هو الجلوكوز والذى يحدث له عملية بلمرة ويكون السكريات العديدة والتى أحد صورها الجليكوسيدات glycosides ، وإذا حدث تحطم لجزئ الجلوكوز فإنه يعطى حمض البيروفيك والذى من خلاله يأخذ التخليق مسارين ، إما أن يحدث له إزالة الكربوكسيل ويكون حمض الخليك وإما أن يتحول إلى حمض الشيكيمك shikimic acid والذى يتحول بعد ذلك إلى المركبات الأروماتية aromatic compounds والتى تتحول إلى المركبات الفينولية phenolic compounds وأيضا من خلاله يمكن أن تتخلق القلويدات alkaloids. أما حمض الخليك فيتحول إلى حمض الميفالونك mevalonic acid والذى يكون الأساس فى تخليق التربينات terpenes or terpenoids ، وإما أن يتحول إلى أحماض أمينية amino acids والتى بدورها تعطى القلويدات ، كما أن حمض الخليك يكون الطريق لتكوين البوليكيتيدات polyketides .

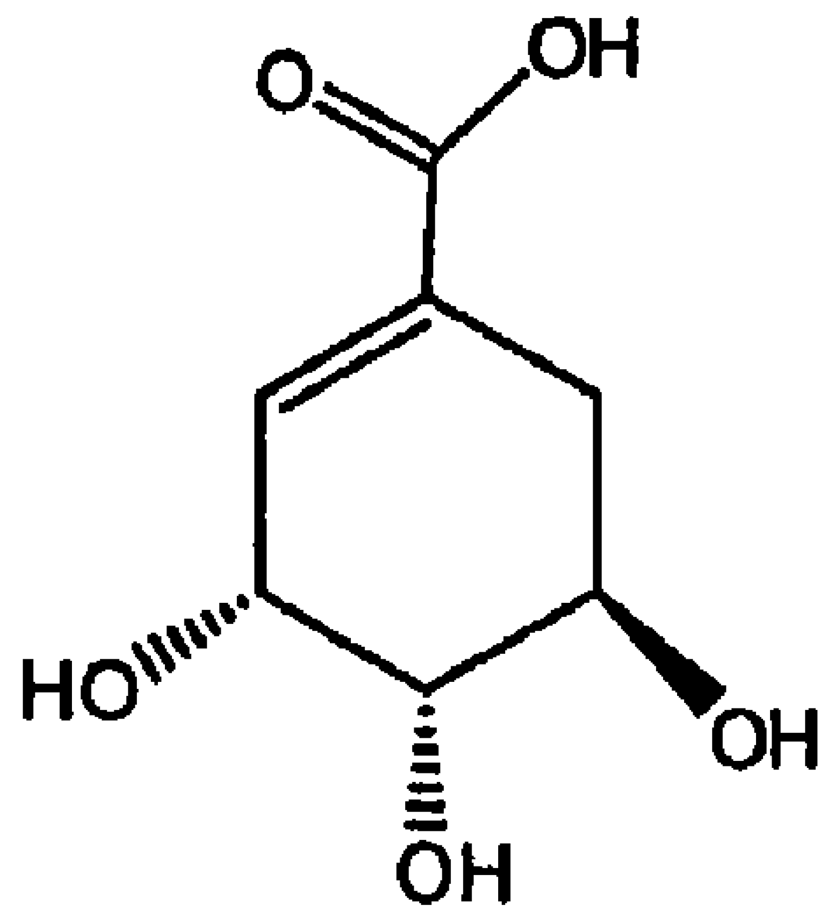
التركيب الكيماوى لكل من حمض الشيكيمك shikimic acid و حمض الميفالونك mevalonic acid موضح فى شكل 2–2.

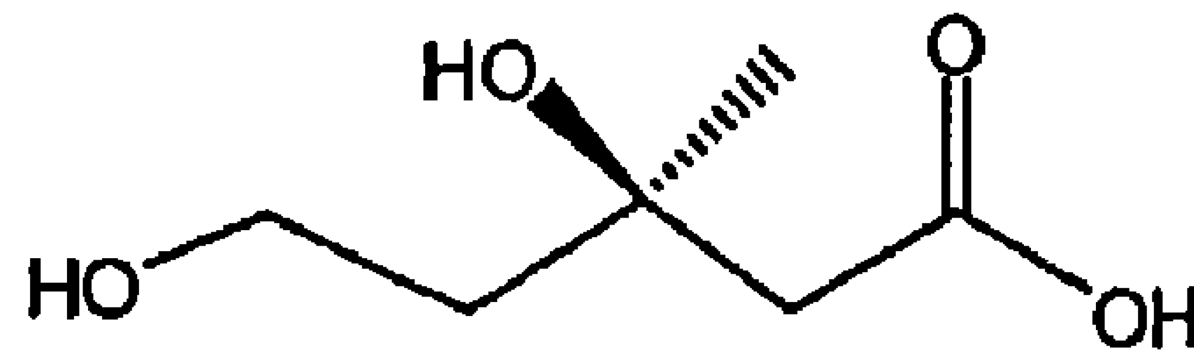
3. التخليق الحيوى لمركبات الفينايل بروبانويدات Phenylpropanoids biosynthesis

هذه المركبات تحتوى على حلقة أروماتية متصلة بسلسلة جانبية بها ثلاث ذرات كربون ولذلك يرمز لها فى المراجع العلمية بـ C_6-C_3 . يبدأ تخليق هذه العائلة الكبيرة من المركبات المتنوعة من الحمض الأمينى الفينايل ألانين phenylalanine amino acid ، وكما هو معروف فإن هذا الحمض الأمينى يتم تخليقة من حمض الشيكيمك. شكل 2-3. يوضح مسار تخليق هذه المركبات داخل النبات. حيث تبدأ عملية التخليق بتفاعل أوتكثيف مركب الفوسفوإنول بيروفيت phosphoenolpyruvate مع مركب erythrose 4-phosphate ليعطى حمض هيبتولوسونك heptulosonic acid والذى به سبع ذرات كربون. إزالة الفوسفات و حدوث تكثيف مع أنوليت enolate يعطى حمض 3-هيدروكونيك 3-hydroquinic acid ، إزالة الماء من هذا الجزئ الأخير يعطى حمض الديهيدروشيكيمك dehydroshikimic acid والذى يتحول بدوره لاحقا إلى حمض الشيكيمك shikimic acid . هذا الأخير يكون إستر مع phosphoenolpyruvate ويعطى حمض الكوريسيميك chorisimic acid والذى يحدث له إعادة تنظيم rearrangement ليعطى حمض البريفينك prephenic acid . إزالة الكربوكسيل من هذا الحمض الأخير وإضافة مجموعة أمين يعطى الحمض الأمينى الفينايل الانين phenylalanine . هذا الحمض الأمينى يتحول إلى حمض الباراكيوماريك أو حمض-4-هيدروكسى سيناميك وذلك بمساعدة أنزيم phenylalanine ammonia-lyase (PAL)



شكل 2-1. مخطط عام لتخليق الأقسام الرئيسية للمركبات الطبيعية الثانوية.





Shikimick acid **Mevalonic acid**

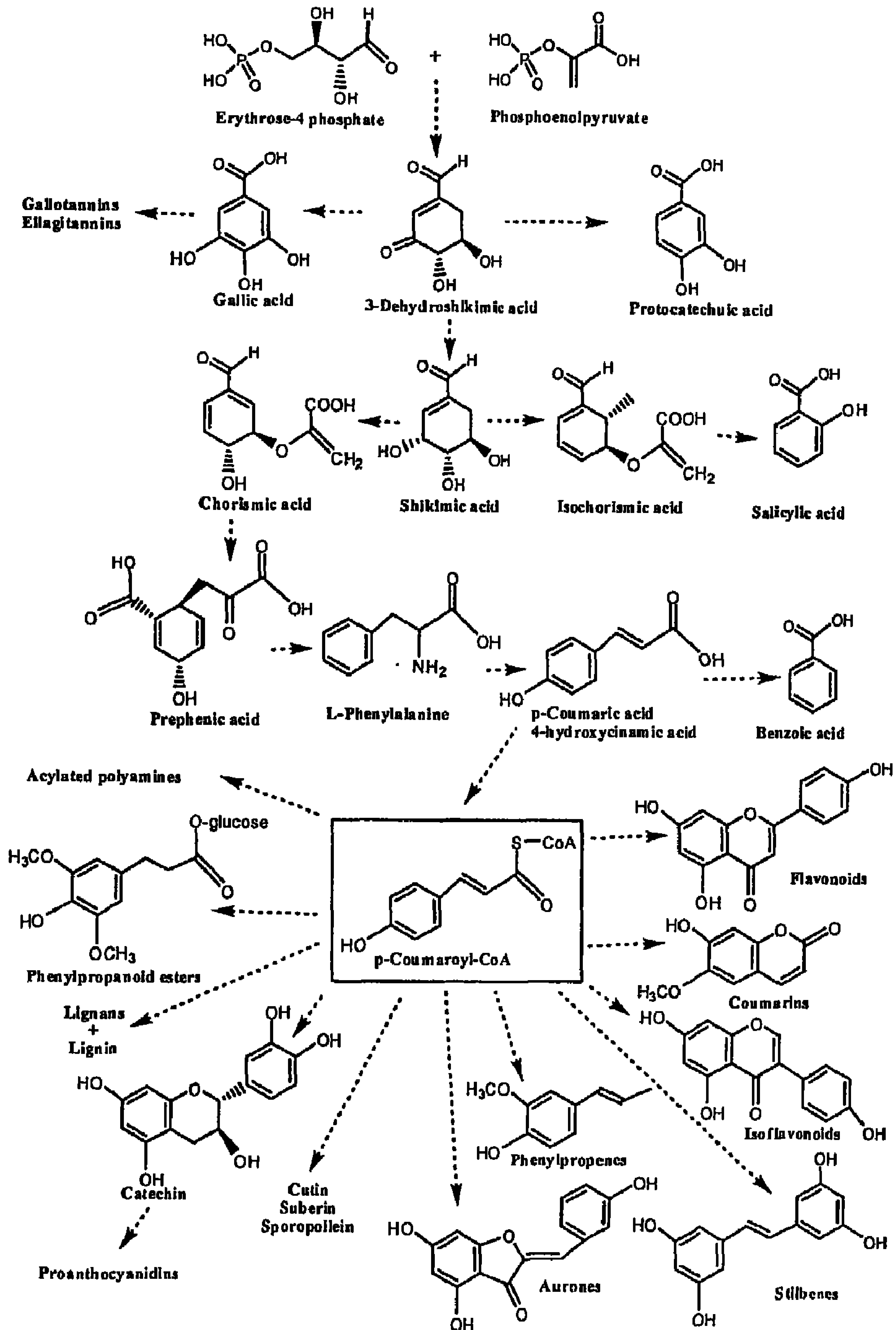
شكل 2-2. التركيب الكيماوى لحمضى الشيكيمك shikimic acid والميفالونك mevalonic acid .

ثم بعد ذلك يتحول إلى p-coumaroylCoA والذى من خلاله تخلق أغلب مجموعات هذه المركبات كما هو موضح فى شكل 2-3. أيضا يكون لعدد من الأحماض المذكورة سابقاً دوراً فى تخليق بعض المركبات الأخرى.

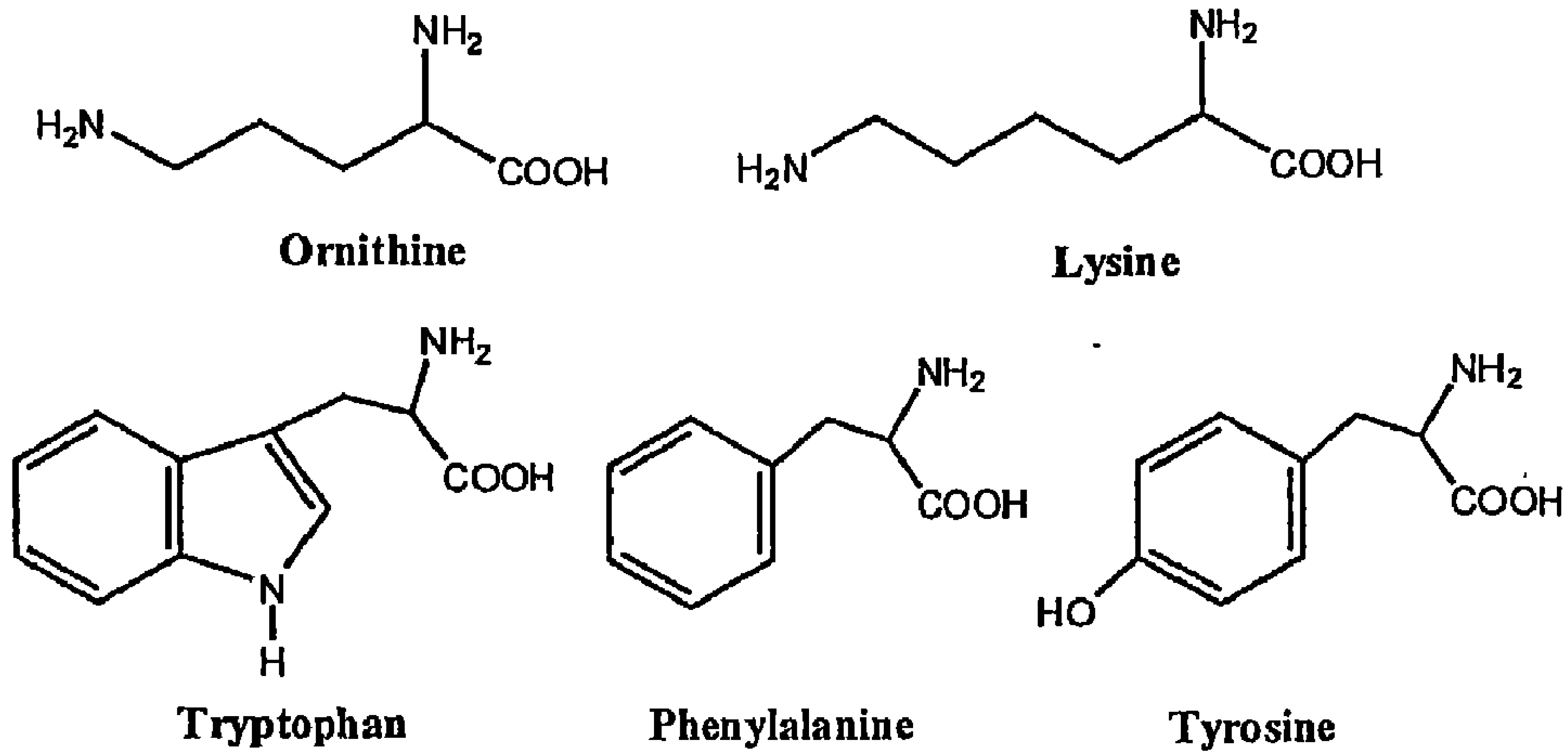
4. تخليق القلويدات Alkaloids biosynthesis

القلويدات هى مجموعة من المركبات المتنوعة والتى تحتوى على نيتروجين ولها درجة من القاعدية. غالبية مركبات القلويدات تخلق من خلال عدد محدود من الأحماض الأمينية. وعليه فأن أحد طرق تقسيم القلويدات هو التقسيم على أساس الحمض الأمينى المشتقة منه. وتنقسم القلويدات على هذا الأساس إلى المجموعة المشتقة من حمض الليسين lysine أو الأورثينين ornithine والمجموعة المشتقة من الفينايل ألانين phenylalanine أو التيروسين tyrosine والمجموعة الثالثة المشتقة من حمض الترايبتوفان Tryptophan . بالإضافة إلى أنواع أخرى من القلويدات مثل القلويدات الإستيرودية steroidal alkaloids والتى فيها يتم إدخال النيتروجين بعد إكمال الهيكل الكربونى. يوضح شكل 2-4. التركيب الكيماوى للأحماض الأمينية المشتقة منها القلويدات، والتى تعتبر البوادئ precursors فى تخليق القلويدات.

تعتبر عملية إزالة الكربوكسيل decarboxylation من الأحماض الأمينية هى الخطوة الأولى نحو تخليق القلويدات. وتتم هذه العملية كما هو موضح فى شكل 2-5. حيث يحدث هجوم محب للشحن الموجبة nucleophilic attack لمجموعة الأمين فى الحمض الأمينى لمجموعة الألدهيد فى مساعد الأنزيم pyridoxal phosphate. المركب الوسطى الناتج هو عبارة عن الإيمين imine يحدث له إزالة كربوكسيل ويعطى أيون الكاربنيوم والذى فيه الشحنة السالبة غير محددة المكان. بعد ذلك يحدث عملية



شكل 2-3. مسارات تخليق الأقسام الرئيسية لمركبات الفينايل بروبانويدات Phenylpropanoids داخل النبات.

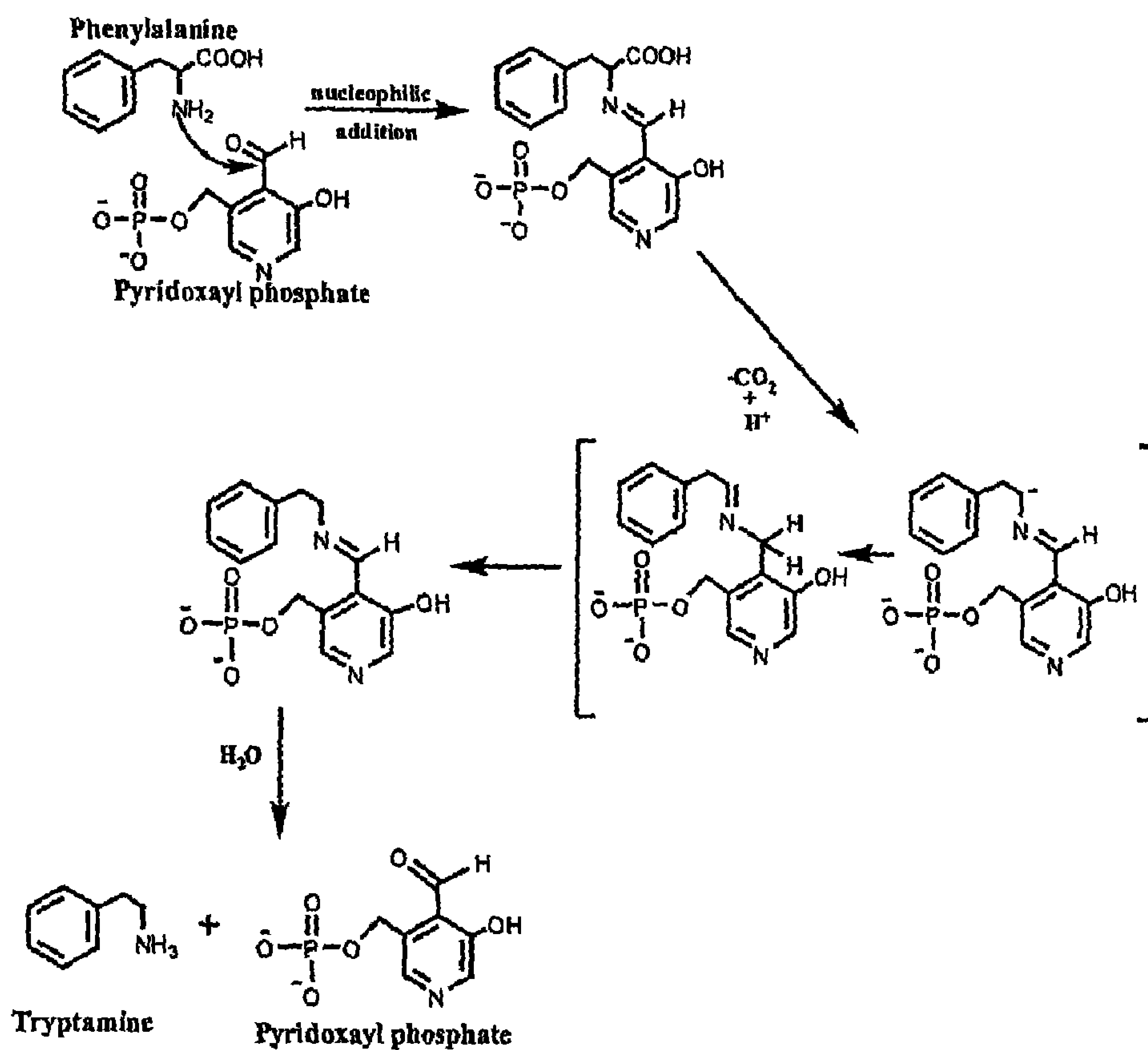


شكل **4-2**. التركيب الكيماوى للأحماض الأمينية المشتقة منها معظم أنواع القلويدات.

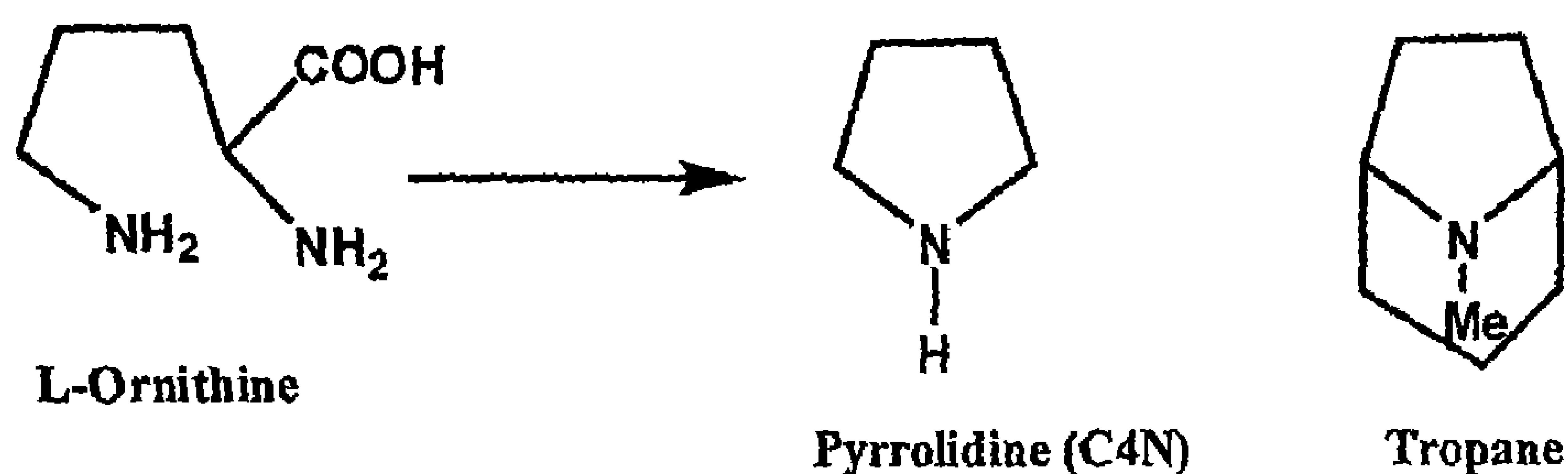
إضافة هيدروجين protonation ثم التحلل المائى ليعطى الترايبتامين tryptamine ثم يتحرر مركب pyridoxyl phosphate.

أ. القلويدات المشتقة من الحمض الأمينى الأورنيثين Ornithine

هذا الحمض ينتج فى النبات من حمض الجلوتاميك L-glutamic acid وهذا الحمض يحتوى على مجموعتين أمين الألفا والجاما ، وعادة ما تدخل مجموعة الجاما والسلسلة الكربونية فى تكوين القلويدات بعد إزالة مجموعة الكربوكسيل وعليه تتكون قلويدات البيروليدين pyrrolidine والتى لها نظام حلقى C4N وهذه الحلقة أيضا موجودة فى قلويدات التروبان tropane alkaloids كما هو موضح فى شكل 2-6. ومن هنا يتضح أن حمض الأورنيثين يتكون منه نوعين من القلويدات وهما pyrrolidine وtropane ، ومن أمثلة القلويدات التى تتبع هذه المجموعة الكوكايين cocaine الهيجرين hygrine والهيوسيامين hyoscyamine .



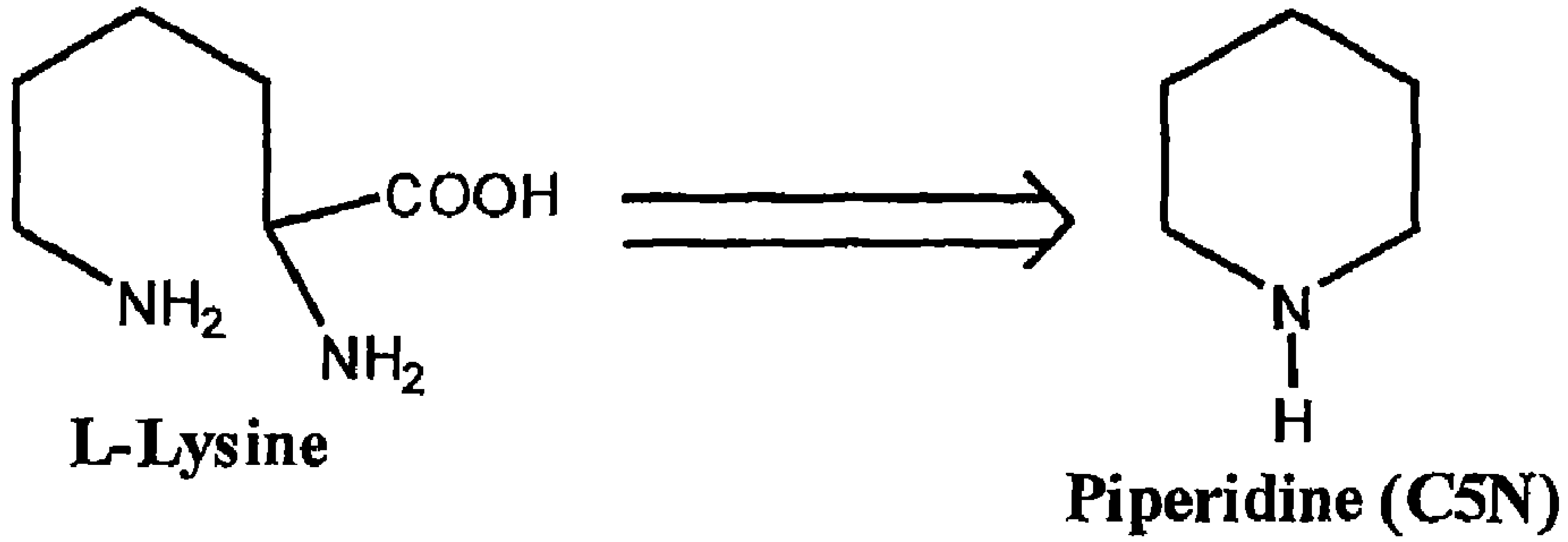
شــكل 2-5. عمليــة إزالــة الكربوكســيل decarboxylation فــى الأحمــاض الأمينية.



شكل 2-6. الحمض الإمينى الأرونيثين والقلويدات المشتقة منه.

ب. القلويدات المشتقة من الحمض الأمينى الليسين Lysine

هذا الحمض يدخل فى تخليق قلويدات الببريدين piperidine و البيردين pyridine و الكينوليزدين quinolizidine وهو مشابه لحمض الأروثينين عدا أنه يحتوى على مجموعة ميثيلين زيادة methylene group والتى تعطى الحلقة السداسية piperdine (C5N) للقلويدات المشتقة من هذا الحمض بدلاً من الحلقة الخماسية فى حالة حمض الأروثينين، كما هو موضح فى شكل 2-7. من أمثلة القلويدات التى تتبع هذا القسم الأنافرين anaferine والسيدامين sedamine و البليتيرين pelletierine و النيكوتين nicotine .



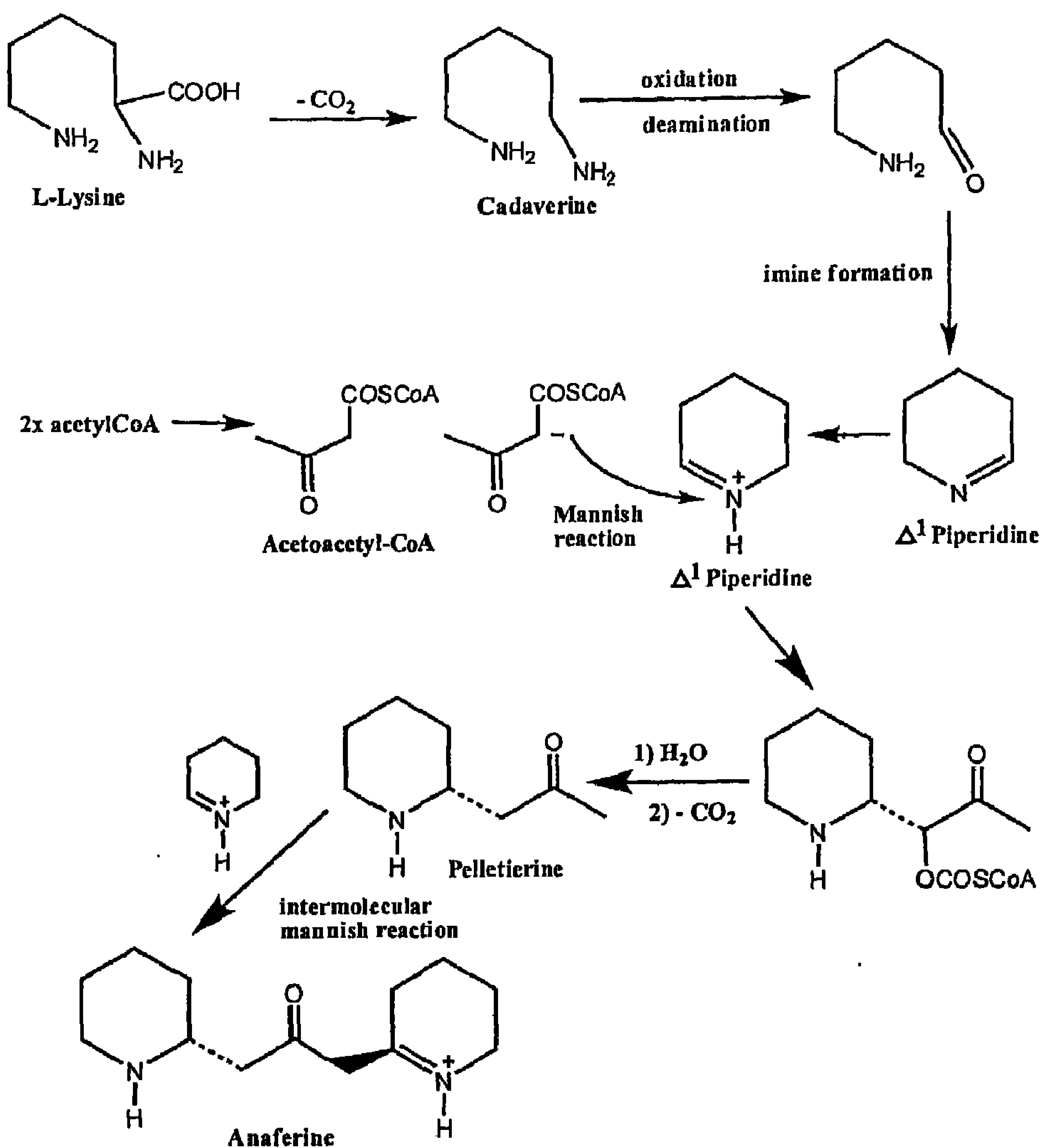
شكل 2-7. الحمض الإمينى الليسين وتحولة إلى حلقة الببريدين السداسية.

وسوف نتطرق إلى مثال لتخليق واحد من القلويدات التى تشتق من هذا الحمض وهو قلويد الأنافرين anaferine وهو مركب شائع الوجود فى نبات *Wirhania somnifera* من العائلة الباذنجانية وله استخدامات طبية من أزمنة قديمة. حيث يحدث تحول لحمض الليسين إلى ملح الببريدين piperdeine salt وبعد ذلك يحدث مهاجمته بواسطة جوهر محب للشحن الموجبة nucleophilic attack وهو ايون الأسيتواسيتايل كو انزيم أ acetoacetyl-CoA وذلك من خلال ما يعرف بتفاعل Mannich like reaction ، المركب الوسطى الناتج يحدث له تحلل مائى ثم إزالة كربوكسيل

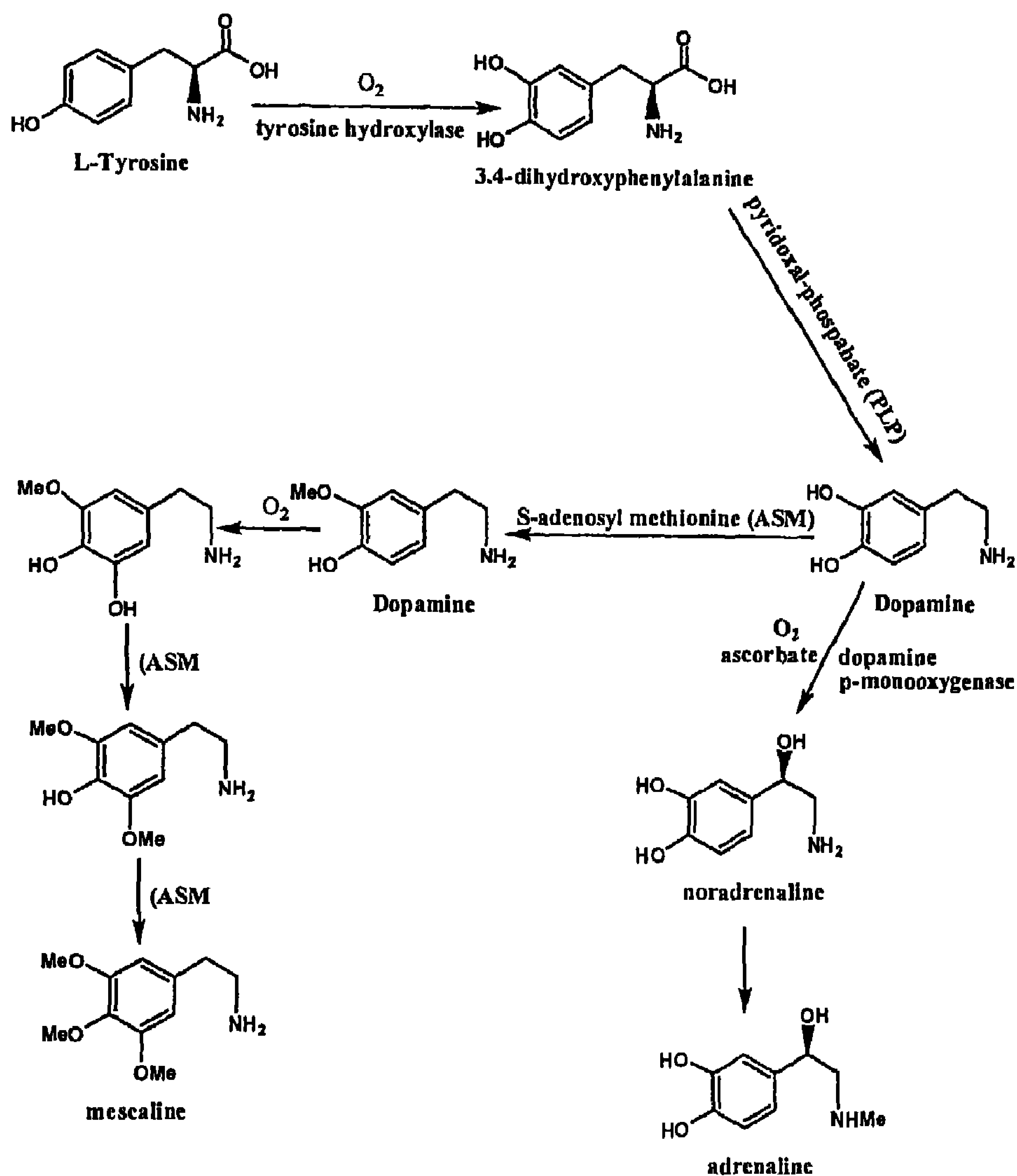
ويعطى قلويد pelletierine ثم تضاف حلقة piperidine إلى المركب الناتج ليعطى الأنافرين anaferine كما هو موضح فى شكل 2-8.

جـ. القلويدات المشتقة من الحمضين الأمينين الفينايل الأنين Phenylalanine والتيروسين Tyrosine

هذان الحمضان يدخلان فى تخليق العديد من القلويدات ومن أمثلة المركبات التى يتم تخليقها من هذين الحمضين الدويامين dopamine و والأبنيفرين epinephrine والمسكالين mescaline والإفيدرين ephedrine والكوديين codeine والمورفين morphine . يوضح شكل 2–9 تخليق عدد من القلويدات. أول خطوة لتخليق هذه المركبات هو إضافة مجموعة هيدروكسيل على حمض التيروسين L-tryrosine ليعطى -3,4 dihydroxytyrosine وذلك بمساعدة أنزيم tyrosine hydroxylase بعد ذلك يحدث إزالة الكربوكسيل ويتحول إلى -3,4 dihydorxyphenylethylamine والذى يسمى dopamine ويحدث إضافة مجموعة هيدروكسيل أخرى على dopamine بمساعدة dopamine-b-monoxygenase ليعطى noradrenaline وبعد ذلك يحدث إضافة مجموعة ميثيل لهذا المركب بمساعدة أنزيم transferease phenylethanolamine-N-methyl ليعطى adrenaline . بالإضافة إلى ذلك فإن dopamine يمكن أن تحدث له إضافة هيدروكسيل على الحلقة الأروماتية وكذلك إضافة مجموعة ميثيل ليعطى mescaline .



شكل 2-8. مسار تخليق قلويد الأنافرين anaferine من الحمض الإمينى الليسين.

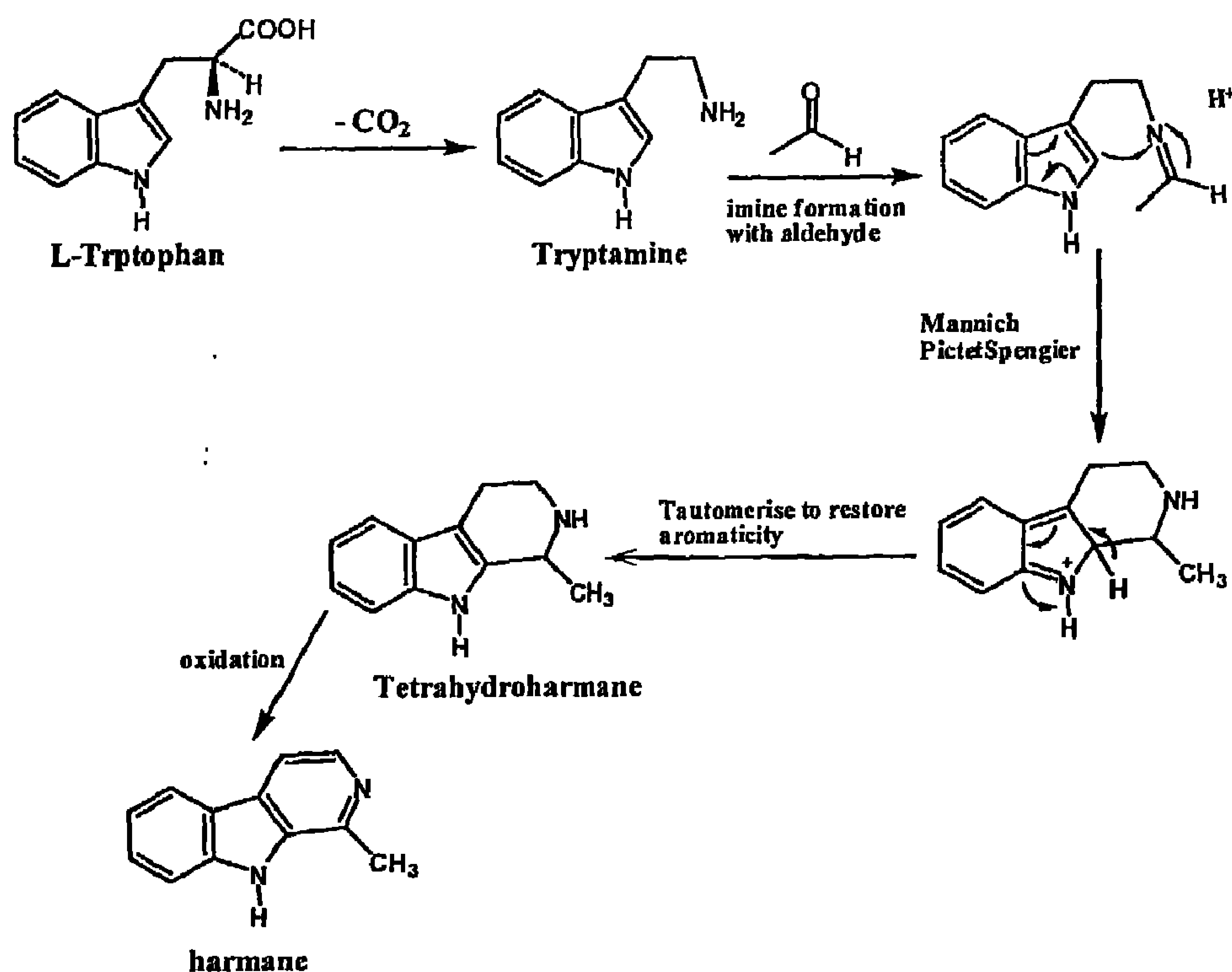


شكل 2-9. تخليق عدد من القلويدات من حمض التيروسين.

ع. القلويدات المشتقة من الحمض الأميني التريتوفان Trptophan

حمض التريتوفان هو حمض أمينى أروماتيى يحتوى على حلقة أندول ويدخل فى تكوين عدد كبير من القلويدات التى تحتوى على الأندول ، ومن أمثلة هذه القلويدات السماتريتان sumatriptan و والإليتريبتان eletriptan والهـــرمين harmane و الفينبلاســـتين vinblastine و الأجماليســـين

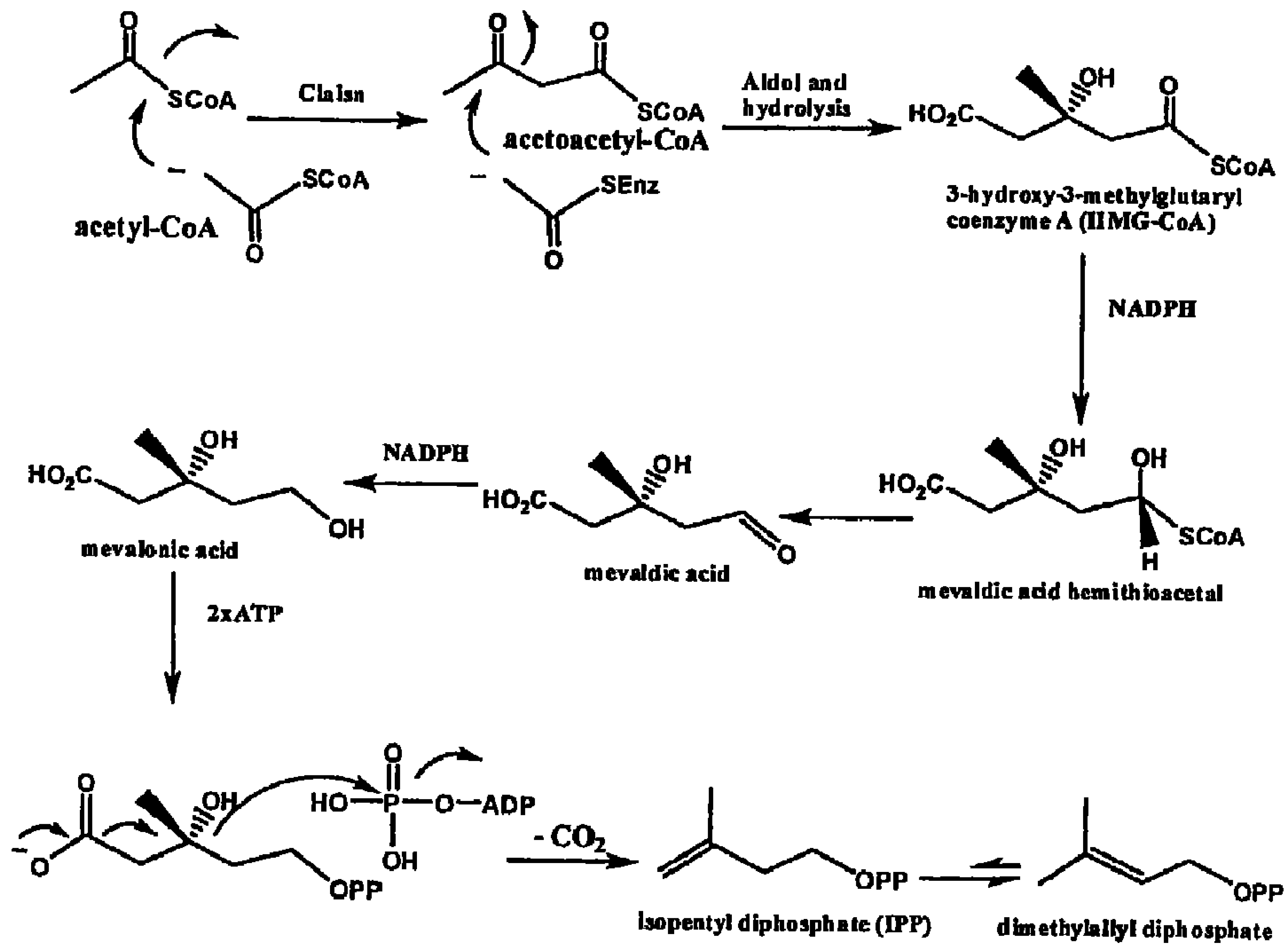
ajmalicine و السيربنترين serpentrine. والمثال التالى يوضح تخليق قلويد الهرمين harmane من حمض التربتوفان وكما هو موضح فى شكل 2-10 فإن أول خطوات التخليق تبدأ بإزالة الكربوكسيل من الحمض ليعطى tryptamine والذى يهاجم بعد ذلك بواسطة ألدهيد ليعطى الإيمين imine والذى يحدث له تنظيم داخلى ليعطى tetrahydroharmine والذى يحدث له أكسدة ليتحول إلى الهرمين harmane .



شكل 2-10. تخليق قلويد الهرمين من الحمض الأميني التربتوفان Trptophan .

5. تخليق التربينات Terpenes (terpenoids or isopernoids)

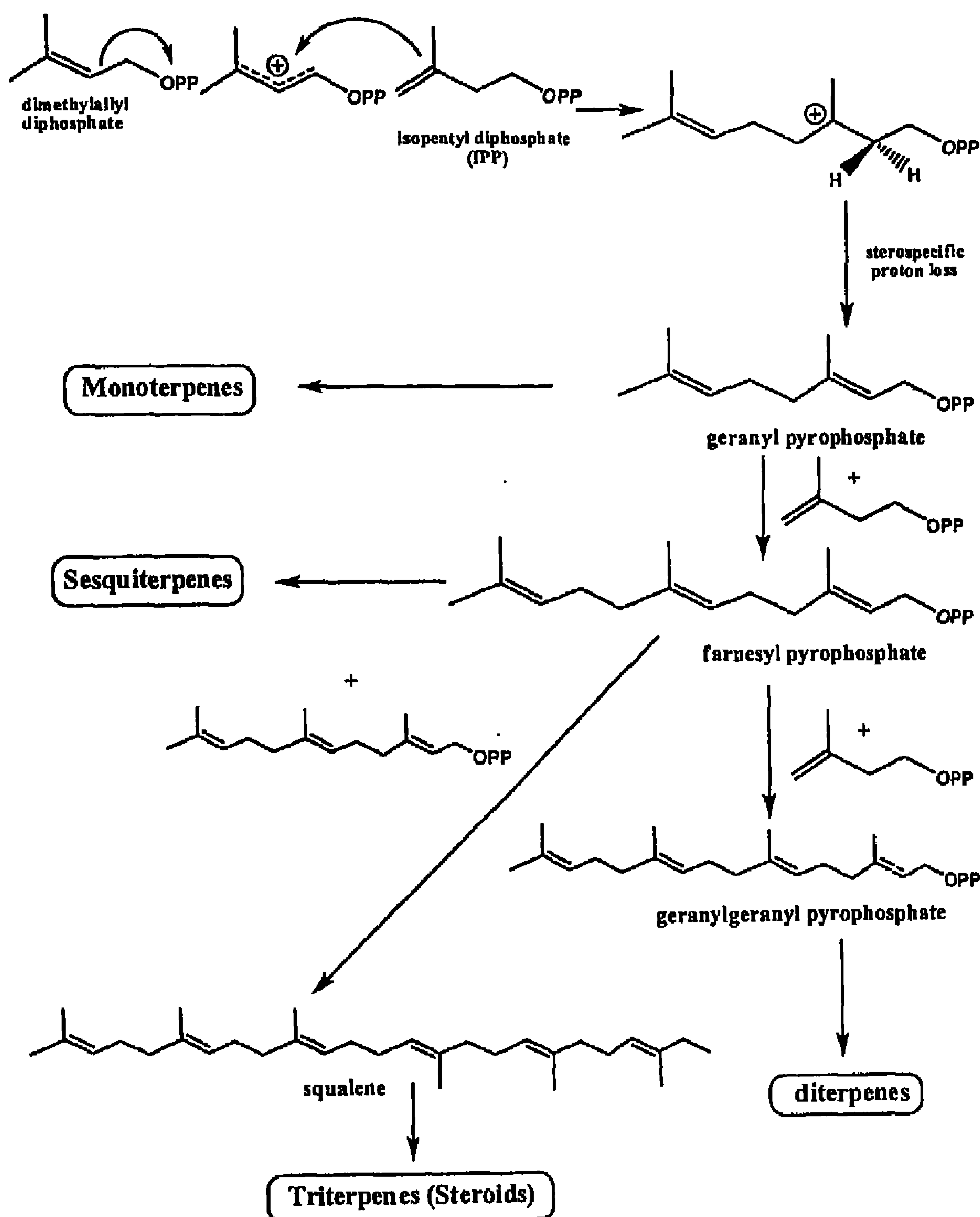
التربينات هى أكبر مجموعة من المنتجات الطبيعية النباتية ويوجد منها أكثر من 40000 مركب تم التعرف عليها حتى الأن. تشتق هذه المجموعة من من وحدات الأيزوبرين خماسية ذرات الكربون five-member isoprene unit . وتخلق التربينات فى النبات من مسارين مختلفين، الأول هو مسار حمض الميفالونك mevalonic acid pathway والثانى هو مسار desoxyxylulose phosphate . كلا المسارين تنتج وحدة ايزوبرين نشطة هى الدايميثيل ألايل دايفوسفيت dimethylallyl diphosphate (DMAPP) ووحدة الإيزوبنتنيال (IPP) isopentenyl diphosphate كما هو موضح فى شكل 2–11، واللذان يتحدان مع بعضهما بأوضاع مختلفة ثم يحدث بعد ذلك عدد من التحولات على الجزىء الناتج مثل التحلق cyclization و والأكسدة oxidation و إعادة الترتيب rearrangements لإنتاج أنواع التربينات.



شكل 2-11. مسار حمض الميفالونك mevalonic acid pathway لإنتاج وحدتى الدايميثيل ألايل دايفوسفيت dimethylallyl diphosphate (DMAPP) والإيزوبنتنيال isopentenyl diphosphate (IPP) .

فعند إتحاد وحدة dimethylallyl diphosphate (DMAPP) ووحدة isopentenyl diphosphate (IPP) يعطى مركب geranyl pyrophosphate والذى منه تخلق مركبات المونوتربينات monoterpenes . وعندما يتحد مركب geranyl pyrophosphate مع وحدة isopentenyl diphosphate ليعطى farnesyl pyrophosphate والتى يكون هو الأساس لتخليق مركبات السيسكيوتربينات sesquiterpenes . وعند إتحاد وحدتين من geranyl pyrophosphate ليعطى مركب geranylgeranyl pyrophosphate والذى يتحول بعد ذلك إلى مركبات الدايتربينات diterpenes . أما فى حالة إتحاد وحدة geranyl pyrophosphate و geranylgeranyl pyrophosphate يتكون مركب

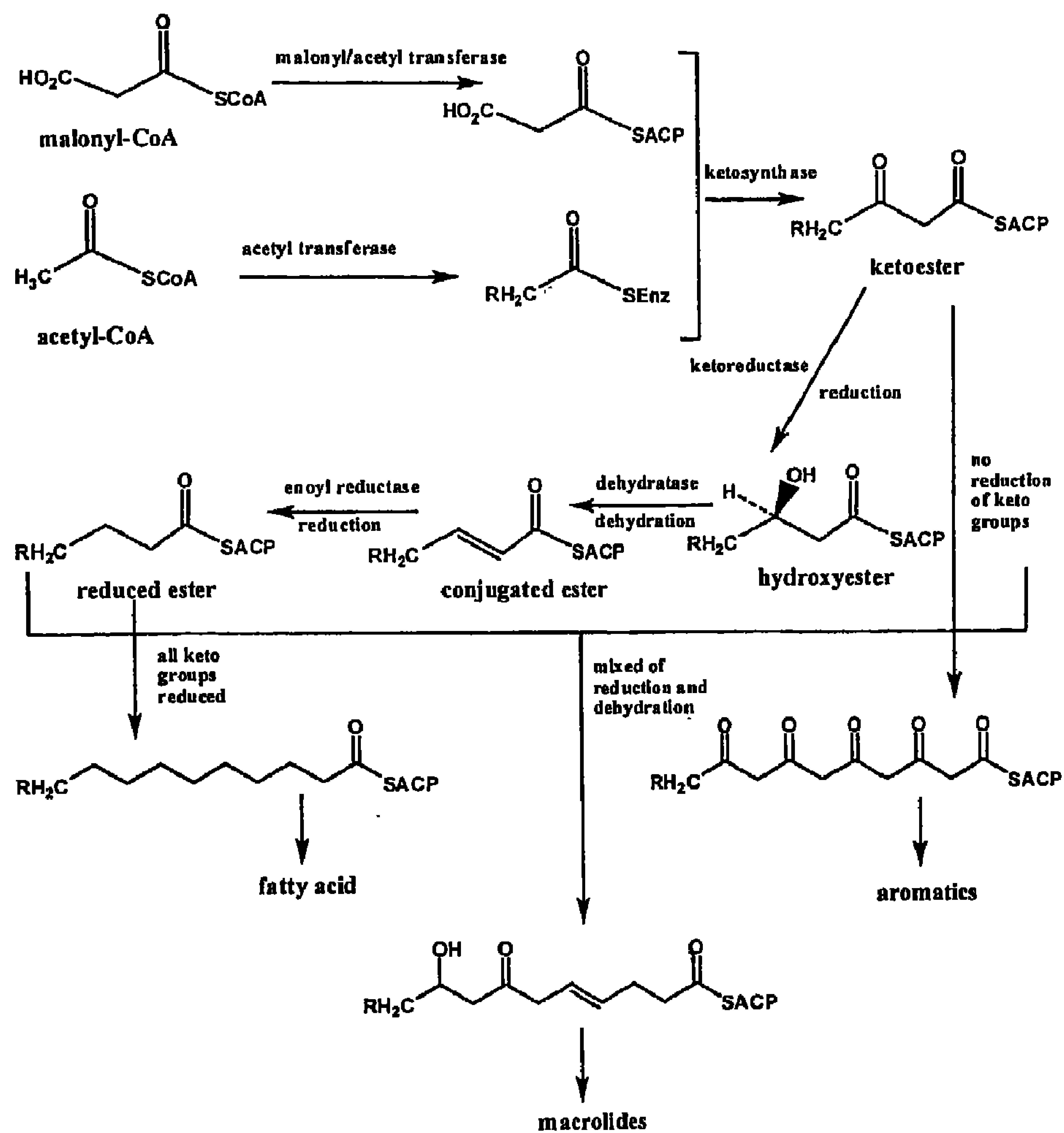
squalene والذى يكون الأساس فى تكوين الترايتربينات triterpenes كما في شكل 2-12.



شكل 2-12. تخليق الأقسام المختلفة من التربينات من وحدتى (DMAPP) diphosphate dimethylallyl و isopentenyl diphosphate (IPP).

6. تخليق البوليكيتيدات Polyketides

يبدأ يخليق البوليكيتيدات عادة بتفاعل وحدتين هما الأسيتايل كو انزيم أ acetyl-CoA والمالونايل كو أنزيم أ malonyl-CoA حيث يتكون مركب β-ketoester ويحدث ذلك بمساعدة عدد من الإنزيمات كما هو موضح في شكل 2-13، مركب β-ketoester يتحول بعد ذلك بالبلمرة أو التكثيف ليعطى مركب عديد مجاميع الكربونيل والذى يتحول بعد ذلك إلى مركبات البوليكيتيدات الأروماتية، على الجانب الأخر تحدث عدد من عمليات الإختزال وإزالة الماء على β-ketoester ليعطى مركبات أخرى من مثل hydroxyester و conjugatedester و ester reduced . هذا الأخير يعطى مركب تكون فيه كل مجاميع الكربونيل حدث لها إختزال وهذا المركب الناتج تتكون منه الأحماض الدهينة. عندما تتحد الصور المختلفة من الإسترات فإنها تنتج مركب وسطي يكون هو الأساس في تخليق مركبات macrolides .



شكل 2-13. تخليق الأقسام الرئيسية البوليكيتيدات Polyketides.

المراجع

Bouvier F, Rahier A and Camara B (2005) Biogenesis, molecular regulation and function of plant isoprenoids. *Prog Lipid Res* **44**, 357–429.

Cane DE (1999) Sesquiterpene biosynthesis:cyclization mechanisms. In: Cane DE (ed) Comprehensive natural products chemistry:isoprenoids including carotenoids and steroids. Elsevier Science,Oxford.

Christianson DW (2006) Structural biology and chemistry of the terpenoid cyclases. *Chem Rev* **106**, 3412–3442.

Dewick PM (2002) Medicinal natural products: a biosynthetic approach, 2nd edn . Wiley, Chichester.

Dewick PM (2002) The biosynthesis of C_5–C_{25} terpenoid compounds. *Nat Prod Rep* **19**, 181–222.

Gross G G (2008) From lignins to tannins: forty years of enzyme studies on the biosynthesis phenolic compounds. *Phytochemistry* **69**, 3018–3031.

Hartmann T (2007) From waste products to ecochemicals: 50 year sresearch on plant secondary metabolism. *Phytochemistry* **68**, 2831–2846.

Herbert RB (1981) The Biosynthesis of Secondary Metabolites, Chapman and Hall, London.

Hertweck C, Luzhetskyy A, Rebets Y and Bechthold A (2007) Type II polyketide synthases: gaining a deeper insight into enzymatic teamwork. *Nat Prod Rep* **24**, 162–190.

Katsuyama Y, Matsuzawa M, Funa N, Horinuchi S (2007) In vitro synthesis of curcuminoids by type III polyketide synthase from rice. *J Biol Chem* **282**, 37702–37709.

Klein RM (1987) The green world: an introduction to plants and people. HarperCollins , New York

Knaggs AR (2003) The biosynthesis of shikimate metabolites. *Nat Prod Rep* **20**, 119–136.

Kuzuyama T and Seto H (2003) Diversity of the biosynthesis of the isoprene units. *Nat Prod Rep* **20**, 171–183.

MacMillan J, Beale MH (1999) Diterpene biosynthesis. In: Cane DE (ed) Comprehensive natural products chemistry:isoprenoids including carotenoids and steroids. Elsevier Science,Oxford.

Neish AC (1960) Biosynthetic pathways of aromatic compounds. Ann Rev. Plant Phys. **11**, 55–80.

O'Hagan D. (1991) *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, New York.

Pollard M, Beisson F, Li Y, Ohlrogge, JB (2008). Building lipid barriers: biosynthesis of cutin and suberin. Trends Pl Sci **13**, 236–246.

Schmid J, Amrhein N, (1995) The molecular organisation of the shikimate pathway in plants. Phytochemistry **39**, 739–747.

Shen T, Wang XN, Lou HX (2009) Natural stilbenes: an overview. Nat Prod Rep **26**, 916–935.

Thomson RH (1993) The Chemistry of Natural Products, 2nd edn., Blackie, London.

Torsell KBG (1997) Natural Product Chemistry, 2nd edn., Apotekarsocieteten, Stockholm.

Vogt T (2010) Phenylpropanoid Biosynthesis. *Molecular Plant* 3, 2-20.

Wise ML, Croteau R (1999) Monoterpene biosynthesis. In: Cane DE (ed) Comprehensivenatural products chemistry:isoprenoids including carotenoids and steroids. Elsevier Science,Oxford.

الباب الثالث

التربينات Terpenoids

1. مقدمة

المركبات الطبيعية النباتية أو كما يطلق عليها المركبات الثانوية تنقسم إلى العديد من المجموعات والأقسام الكيميائية الرئيسية والتى تم التنويه عنها سابقاً وهى القلويدات alkaloids و التربينات terpenoids والبوليكيتيدات polyketides والفينايل بروبانيدات phenylpropanoids والأحماض الأمينية والببتيدات الخاصة specialized amino acids and peptides والكربوهيدرات الخاصة specialized carbohydrates . لكن من الواضح أن لكل من هذه المجموعات أقسام عديدة وحتى لهذه الأقسام تحت أقسام فهناك تنوع كبير جدا داخل أفراد المجموعة الواحدة. كما أنه فى بعض الأحيان هناك مركبات يكون تركيبها خليط من مجموعتين. فعلى سبيل المثال إذا أخذنا التربينات terpenoids نجد أن لهذه المجموعة عدد من الأقسام مثل المونوتربينات والدايتربينات والترايتربينات وغيرها، ثم أن المونوتربينات لها عدد من تحت الأقسام مثل المنوتربينات الهيدروكربونية و المنوتربينات المؤكسدة (التى تحتوى على الأكسجين) وأن المنوتربينات الهيدروكربونية يمكن أن تكون حلقية وغير حلقية والحلقية يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية، والمنوتربينات المؤكسدة يمكن أن تكون حلقية أو غير حلقية والحلقية يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية والمنوتربينات المؤكسدة يمكن أن تكون فى صورة كحولات أو أحماض كربوكسيلية أو الدهيدات أو كيتونات أو إسترات أو إيثرات وهكذا. وهذا هو سر التنوع للمركبات الطبيعية النباتية. لذا سوف نعرض فى هذا الباب تفاصيل هذه الأقسام المختلفة لمركبات التربينات كما سنعرض فكرة عن أهمية وخصائص

كل قسم وأهم المركبات التى تتبع هذه المجموعة والتى لها استخدامات طبية أو زراعية.

التربينـــــات terpenes أو terpenoids وأيضـــــا يطلـــق عليهـــا isopernoids هى أكبر مجموعة من المركبات داخل النبات وتتكون من أكثر من 40000 مركب متنوعة فى التركيب الكيماوى. وسميت بهذا الأسم نسبة إلى أول مركب تم عزله من هذه المجموعة من شجرة turpentine أو *Pistacia terebinthus* والتى توجد فى منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط. تشتق هذه المركبات من وحدة الأيزوبرين خماسية ذرات الكربون five-carbon isoprene unit. وبناءاً على ذلك تقسم هذه المجموعة إلى أقسام تبعاً لعدد وحدات الأيزوبرين إلى الهيميتربينات hemiterpenes (C_5) وهى مركبات تحتوى وحدة واحدة من الإيزوبرين أى بها خمس ذرات كربون، والمونوتربينات monoterpenes (C_{10}) والتى تحتوى وحدتين من الأيزوبرين والسسكوتربينات sesquiterpenes (C_{15}) وبها ثلاث وحدات من الأيزوبرين والدايتربينات diterpenes (C_{20}) والتى بها أربع وحدات أيزوبرين والسستربتربينات sesterterpenes (C_{25}) والتى بها خمس وحدات أيزوبرين والترايتربينات triterpenes (C_{30}) والتى بها ست واحدات والتتراتربينات tetraterpenes (C_{40}) والتى بها ثمان وحدات أيزوبرين والبوليتربينات polyterpenes ($> C_{40}$) والتى بها أكثر من ثمانية وحدات أيزوبرين (جدول 3-1). كما أن الأسترويدات steroids تعتبر قسم فى هذه المجموعة وهى عبارة عن ترايتربينات رباعية الحلقات tetracyclic triperpenes.

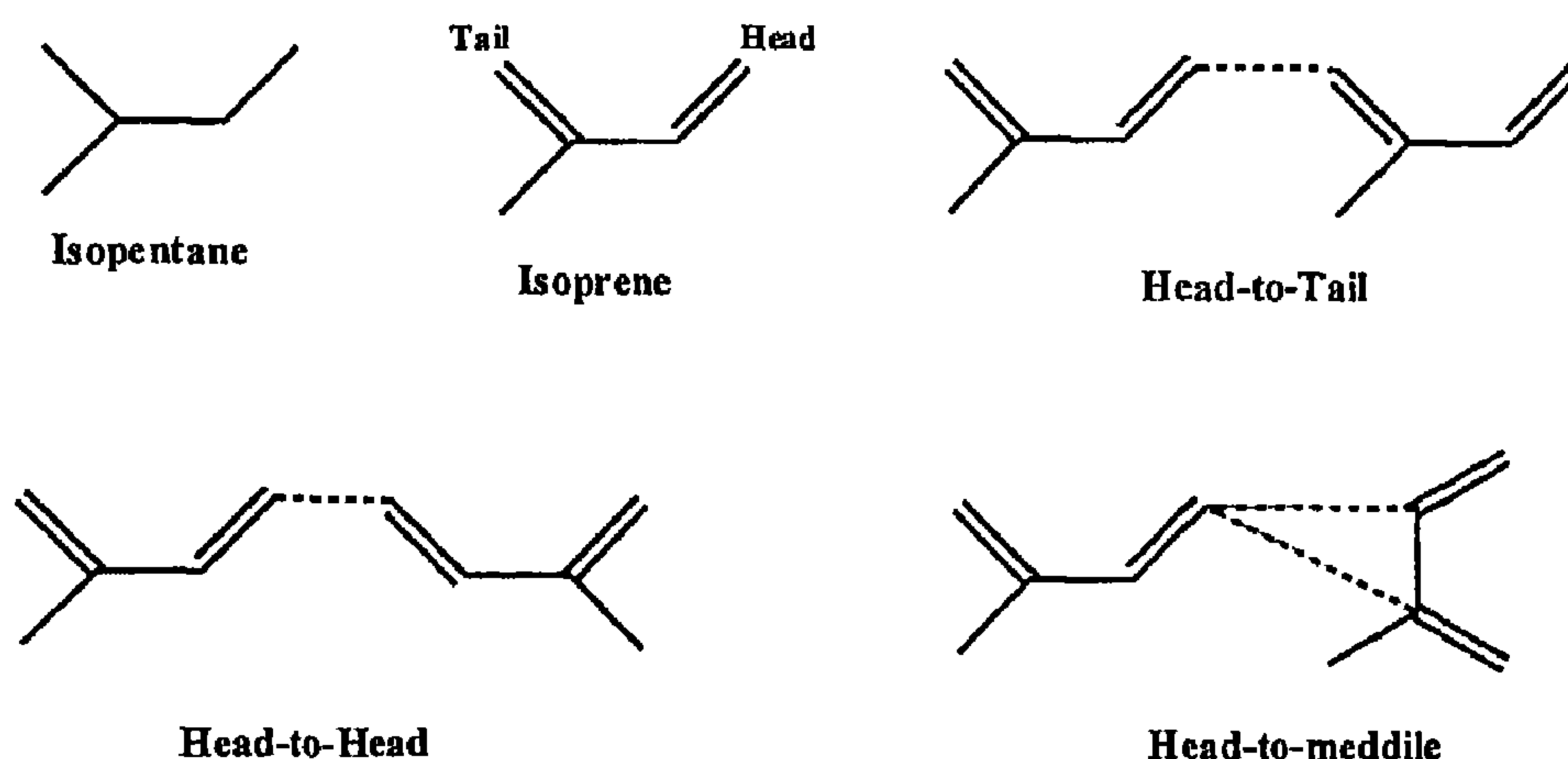
جدول **3-1**. المجاميع الكيميائية للتربينات

القسم	الأسم الأنجليزى	عدد وحدات الأيزوبرين	عدد ذرات الكربون
الهيميتربينات	hemiterpenes	1	5
المونوتربينات	monoterpenes	2	10
السسكوتربينات	sesquiterpenes	3	15
الدايتربينات	diterpenes	4	20
السسترتربينات	sesterterpenes	5	25
الترايتربينات	triterpenes	6	30
التتراتربينات	tetraterpenes	8	40
البوليتربينات	polyterpenes	أكثر من 8	أكثر من 40

وحدات الأيزوبرين التى تتكون منها التربينات غالبا ما تتحد مع بعضها بطريقة الرأس- إلى – الذيل head-to-tail ، لكن أيضا الإتحاد بـ الرأس- إلى – الرأس head-to-head أيضا شائع ، كما وجد أن بعض المركبات تتحد من الرأس- إلى- الوسط head-to-middle كما فى شكل 3-1. فى بعض الأحيان وكنتيجة للتعديلات الكبيرة فى روابط الذرات نجد أن تتبع النموذج الأصلى لوحدات الأيزوبرين يكون صعب.

التربينات بصفة عامة لها دوراً فسيولوجياً ودوراً بيئياً بالنسبة للنبات، حيث وجد أن لعدد كبير منها دور مثبط لنمو وإنبات بذور بعض النباتات والذى يعرف بظاهرة allelopathy كما أن بعضاً منها له فعل إبادى للحشرات وكذلك مانع للتغذية . كما أن لها دور فى عمليات التلقيح فى النبات، أيضا عدد من الهرمونات النباتية يتبع هذه المجموعة مثل حمض الأبسيسك

abscissic acid وحمض الجبريليك gibberelic acid . على الجانب الأخر هناك إستخدمات طبية عديدة لهذه المركبات بدءاً من الإستخدمات الطبية للزيوت الطيارة ومروراً بالعديد من المركبات المضادة للسرطان والمعالجة للملاريا وغيرها.



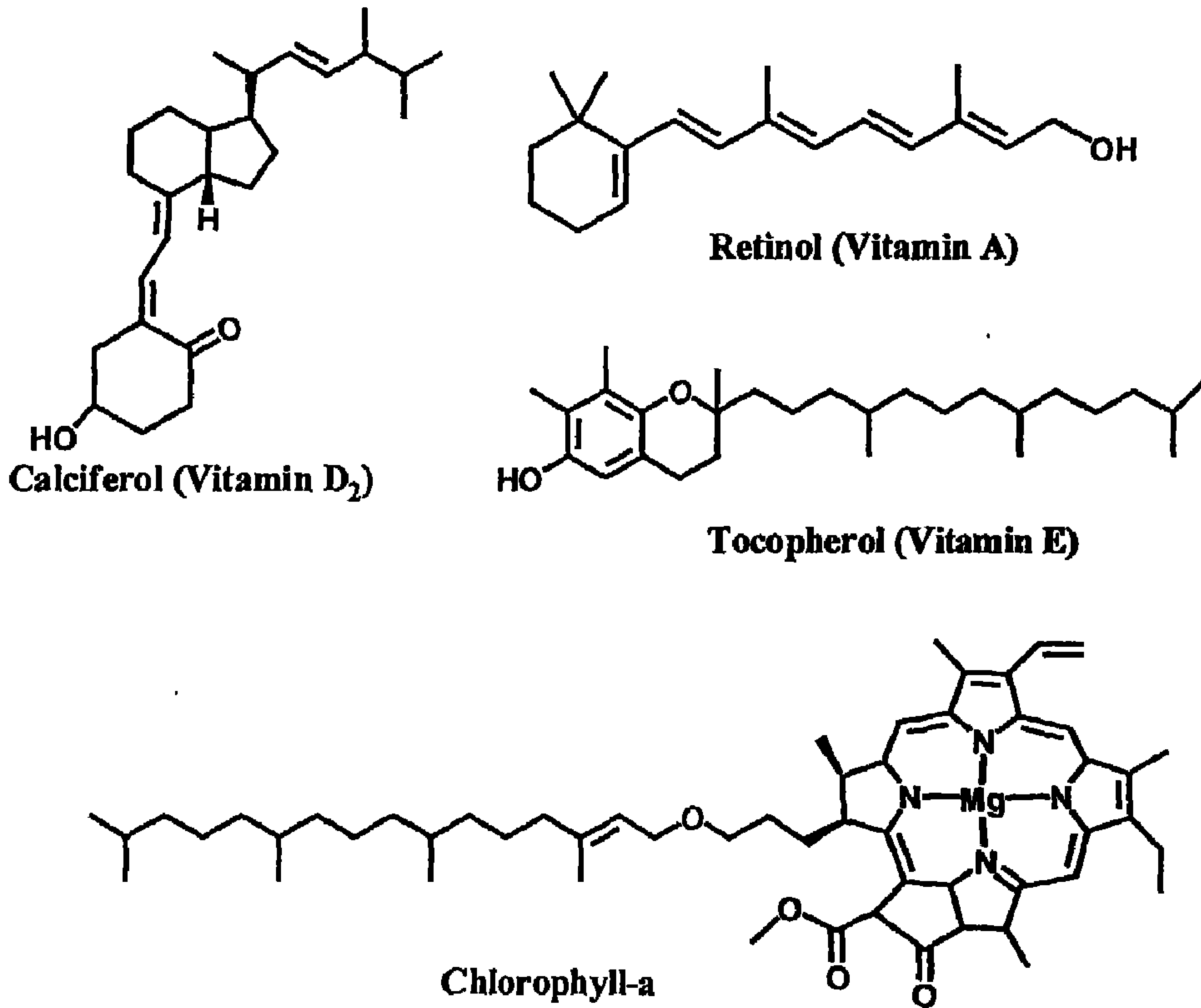
شكل 3-1. الإحتمالات المختلفة لإتحاد وحدات الأيزوبرين لتكوين مركبات التربينات.

2. أهمية التربينات للنبات والكائنات الحية الأخرى

التربينات تتنج بواسطة العديد من النباتات والحيوانات والكائنات الحية الدقيقة. الكائنات الحية تبذل مجهوداً لتخليق هذه المركبات لذلك وبدون شك فإن هذه المركبات لها دور فى حياة الكائنات الحية التى تنتجها أو ربما لغيرها من الكائنات الحية الأخرى. الدور الذى تلعبه التربينات يمكن أن ينقسم إلى ثلاث أقسام رئيسية واضحة: الأول هو الدور الوظيفى functional و الثانى الدور الدفاعى defense والثالث هو الإتصال communication .

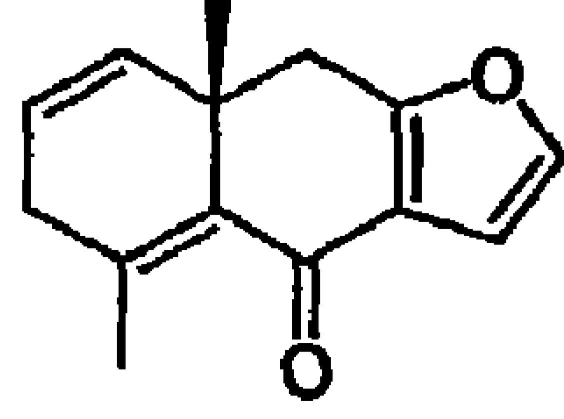
الدور الوظيفى يعنى أن التربينات تقوم بدور فى عمليات التخليق الحيوى داخل الكائنات الحية، فمثلاً فيتامين أ vitamin A والذى يسمى retinol

(شكل 3-2) وهو كحول من الدايتربينات ويعمل كمركب بادئ precursor فـى تخليق صبغة العين التـى تحس بالضـوء لـذلك فهـو مسئول عـن حاسـة البصر. فيتامين إى vitamin E أو الذى يعرف بـ tocopherol يعتبر مضاد للأكسدة هام جداً والذى يحمـى الخلايا من التأثيرات الضارة للأكسدة. وهنـاك فيتـامين د2 vitamin D_2 والـذى يعـرف بـ calciferol والـذى يـنظم تمثيـل الكالسيوم فى الجسم ولذلك فهو حيوى لبناء والحفاظ علـى العظام. الكلوروفيل أ chlorophyll-a وهـو الصـبغة الخضـراء و الموجـودة فـى أوراق النبـات وهـى عامـل مهـم فـى عمليـة البنـاء الضـوئي والتـى مـن خلاهـا يتحـول ثـانى أكسيد الكربون الجوى إلى جلوكوز.

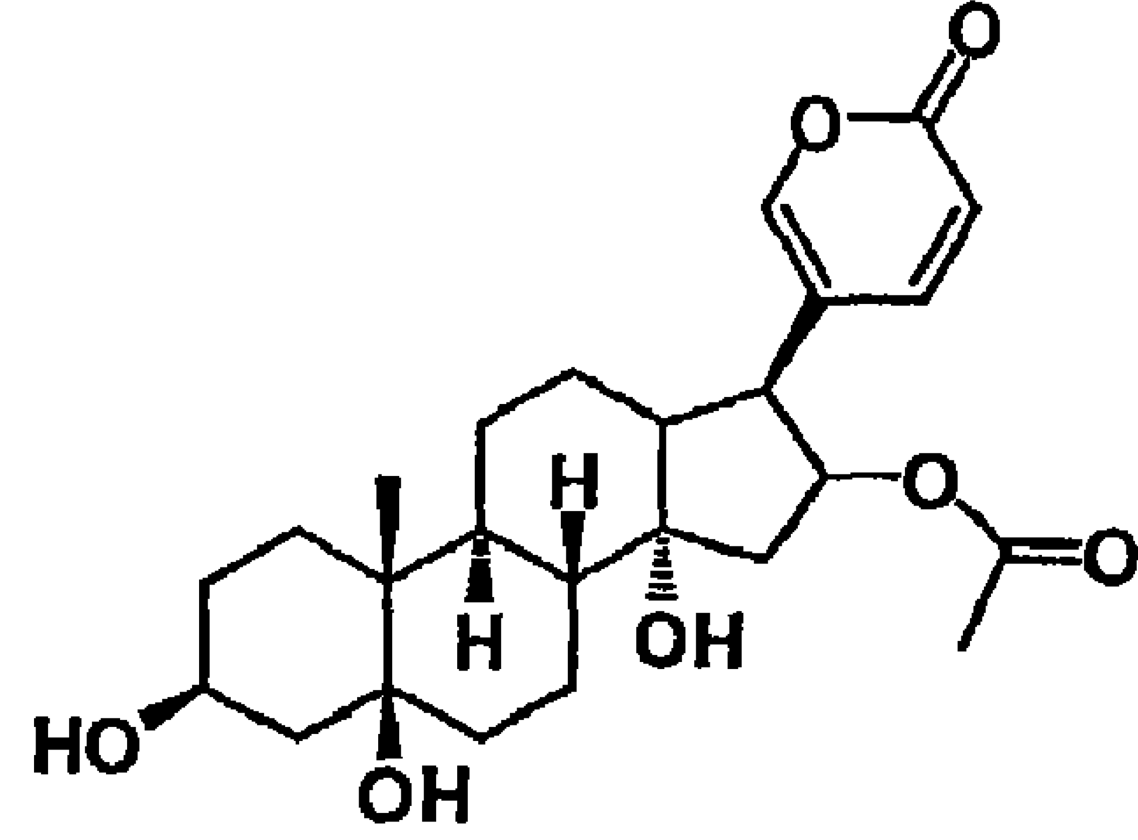


شكل 3-2. بعض التربينات التى لها دور وظيفى فى الكائنات الحية.

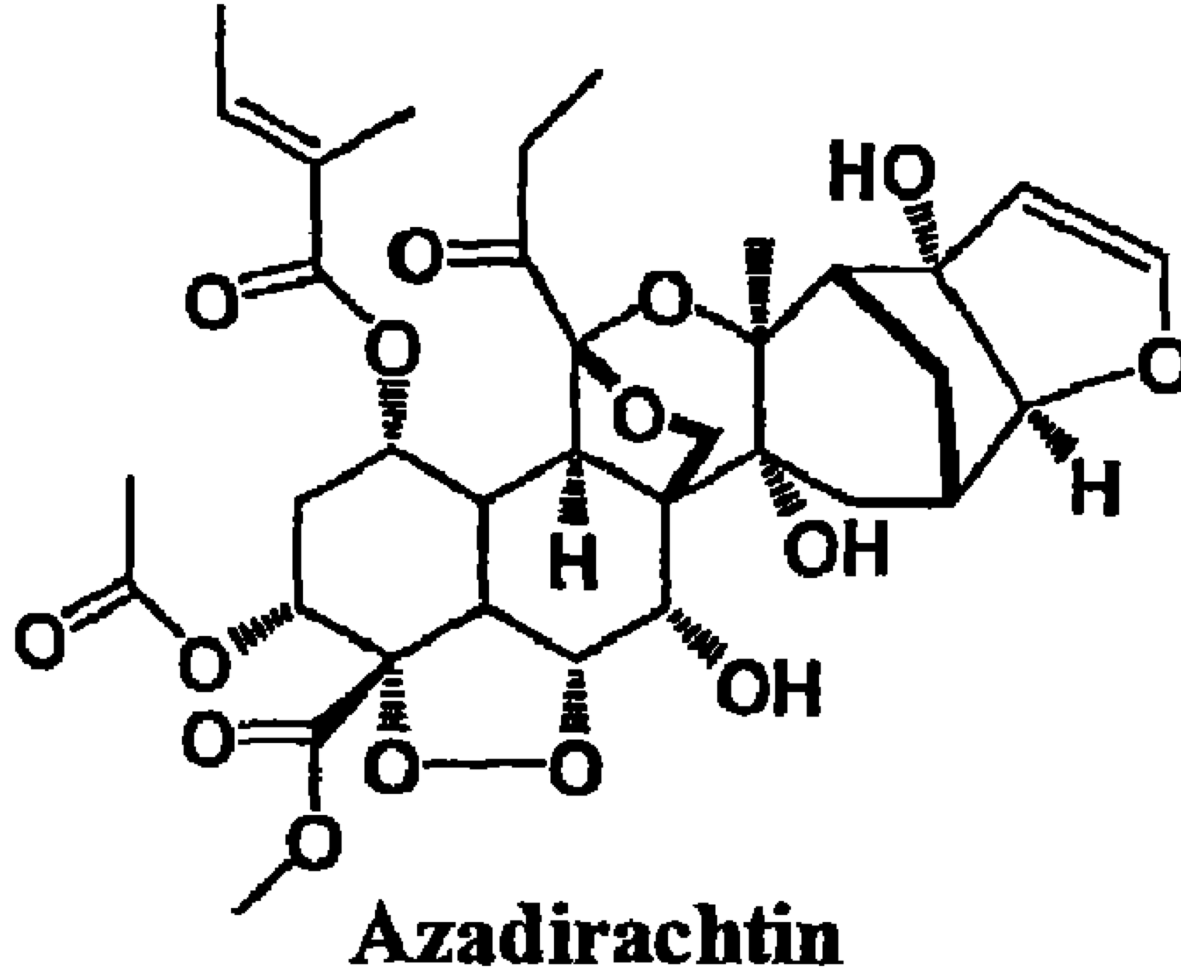
النباتات تستخدم أكثر من طريقة لحماية نفسها من الحيوانات والكائنات الحية الأخرى. واحدة من هذه الطرق هو إنتاج النباتات للراتنجات resins عند حدوث جروح أو إصابات لها وإنتاج المواد التى تجعل النباتات والحيوانات غير جاذبة أو طاردة للمفترسات والمتطفلات عند إحساسها بالخطر. فمثلاً العديد من النباتات عند حدوث جرح أو إصابة لها تفرز مواد راتنجية كطريقة دفاعية حيث يعمل هذا الراتنج على تغطية الجزء المجروح حتى لا يهاجم بالكائنات الحية الدقيقة كما فى حالات أشجار الصنوبر عند حدوث تلف للقلف. كذلك وجد أن المطاط يفرز لعملية الدفاع. تفرز شجرة *Commiphora abyssinica* الراتنج الذى يحتوى على عدد من المركبات التى لها نشاط مضاد للبكتيريا والفطريات antibacterial and antifungal ، من ضمن هذه المركبات مركب furanoeudesma-1,4-dien-6-one من السسكيوتربينات كما هو موضح فى شكل 3-3. مركب bufotalin من مجموعة cardiac glycoside يعمل كمنبة للقلب heart stimulant والذى ينتج بواسطة أنواع من الضفادع toads لمنع المفترسات من التغذية عليها، بالمثل العديد من النباتات تنتج التربينات لتجعلها غير مرغوبة للحشرات مثل الأزدراختين azadirachtin الموجود فى شجرة النيم *Azadirachta indica* والتى يعتبر من أفضل المركبات الطبيعية المانعة للتغذية والذى يسوق تجارياً كمبيد حشرى منذ فترة وحتى الأن . ومركب warburganal والموجود فى النباتات من جنس *Warburgia* الذى له تأثير طارد نتيجة لرائحة الكريهة وفى نفس الوقت عالى السمية.



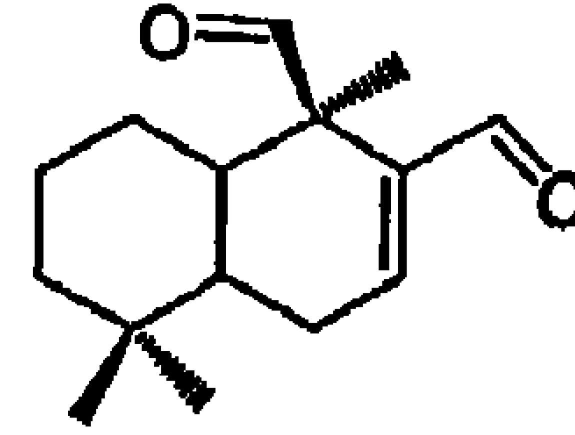
Furanoeudesma-1,4-dien-6-ol



Bufotalin



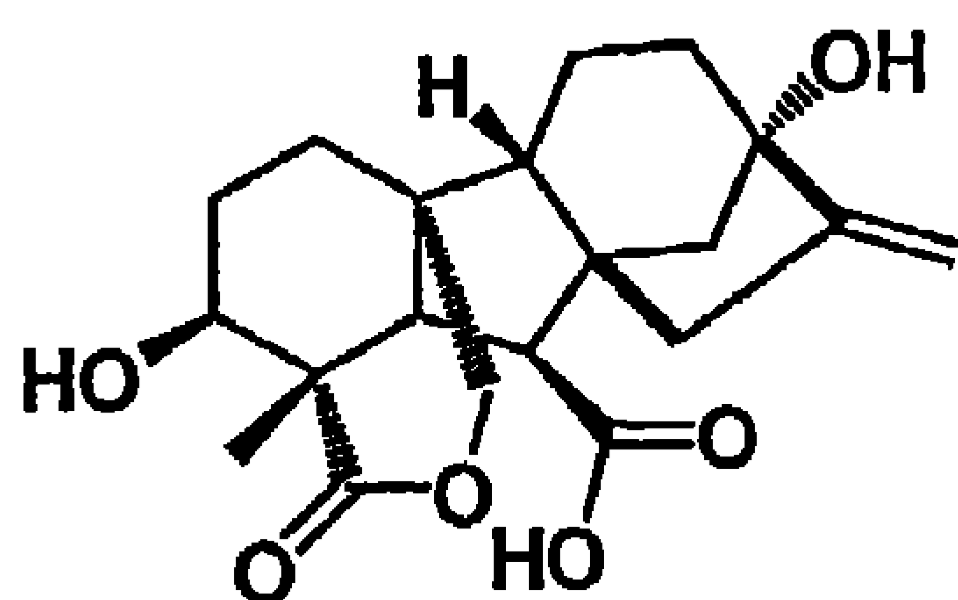
Azadirachtin



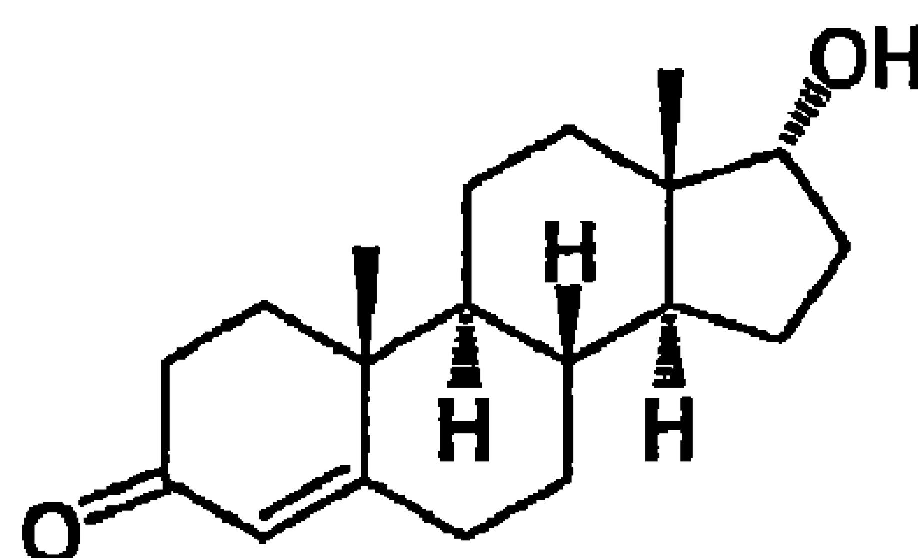
Warburganal

شكل3-3. التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تستخدم كوسائل دفاعية.

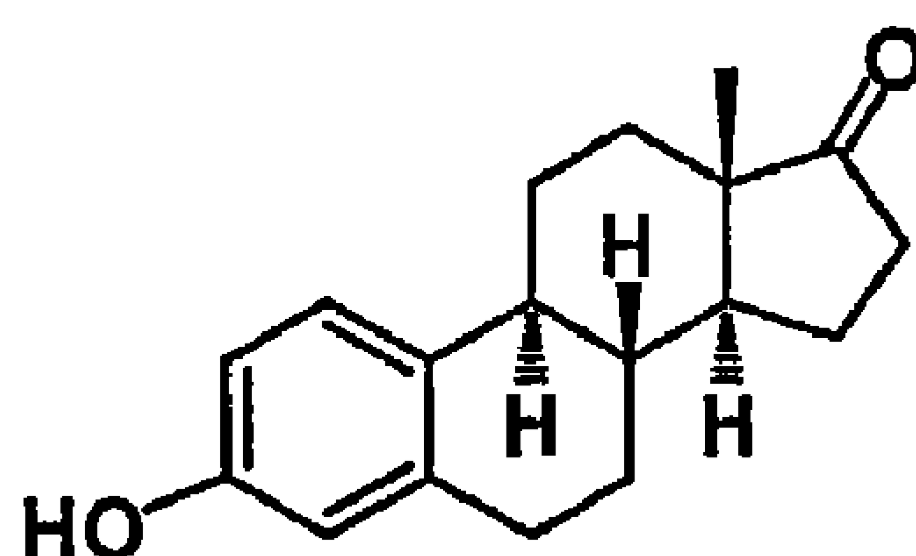
التربينات تعمل كحاملات للرسائل الكيميائية chemical messengers فإذا كان الإتصال بهذه المركبات بين أجزاء أو أعضاء مختلفة لنفس الكائن سمى هذا الراسل هرمون hormone . الشكل 3-4 يوضح التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كهرمونات. فعلى سبيل المثال حمض الجبريليك giberelic acid هو هرمون يستخدم بواسطة النبات للتحكم فى معدل نموه. التستوستيرون testosterone والأوستيرون oestrone هما هرمونان جنسيان فى الإنسان الأول ذكرى والثانى أنثوى.



Giberellic acid



Testosterone



Oestrone

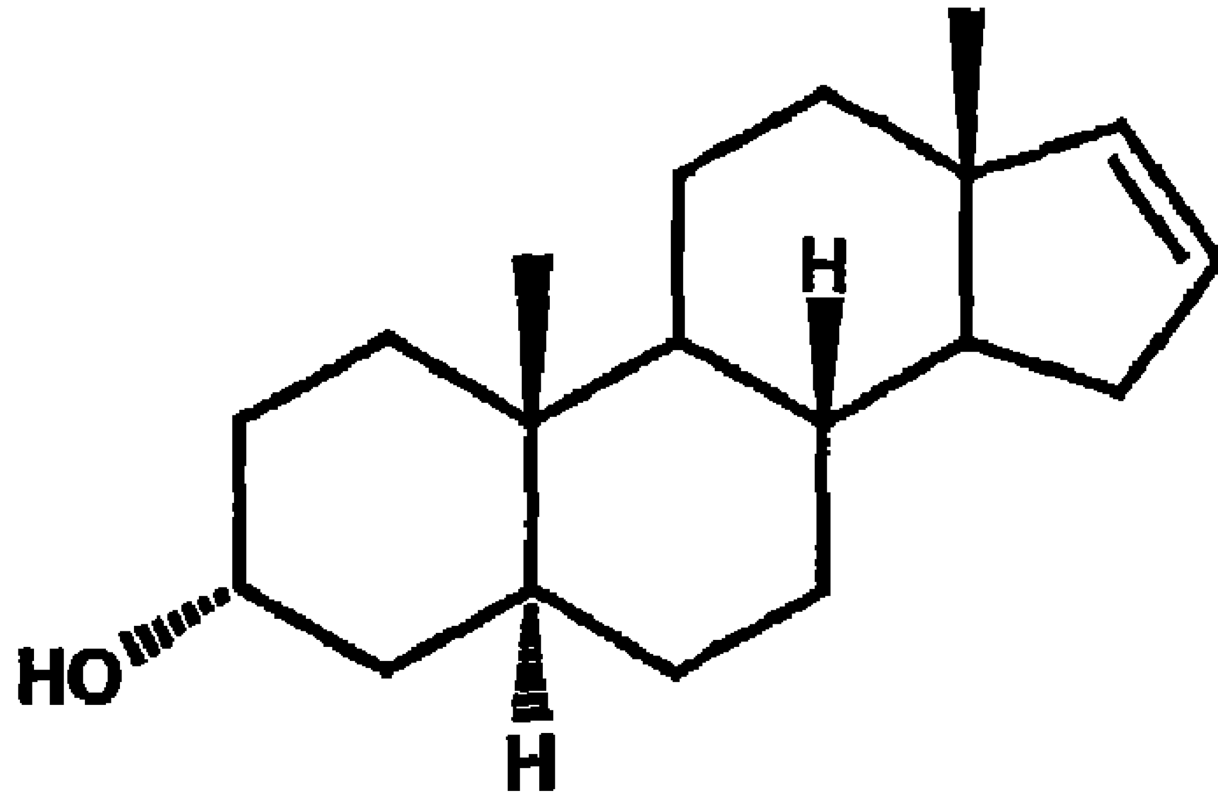
شكل 3-4. التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كهرمونات.

المركبات الكيماوية التى تحمل رسائل من كائن حى إلى أخر تسمى semiochemicals والتى يمكن تقسيمها إلى قسمين رئيسين الأول الكيماويات التى تحمل رسائل أو إشارات بين أفراد لنفس النوع وتسمى فرومونات pheromones، أما القسم الثانى وهو الذى يحمل رسائل أو أشارات بين أفراد من أنواع مختلفة وتسمى allelochemicals .

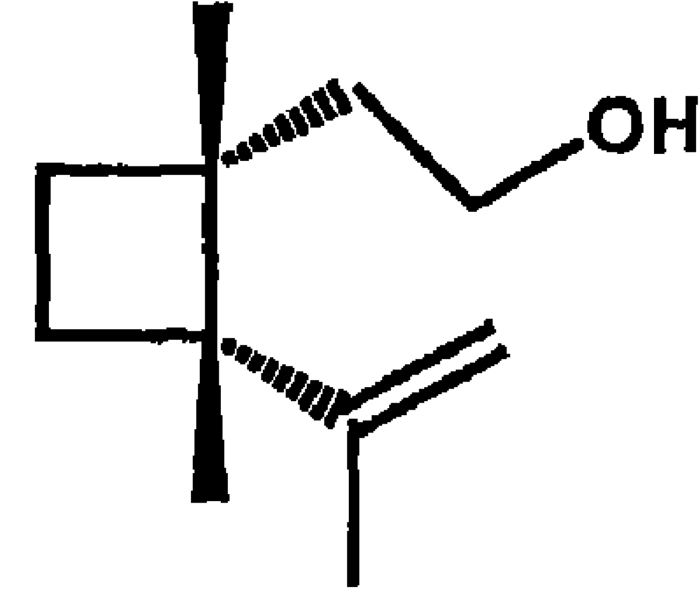
الفرومونات تحمل العديد من الرسائل بالرغم من أن ليس كل الكائنات الحية تستخدم الفرومونات لكن بعض الكائنات تستخدم فرومون واحد والبعض الأخر يستخدم أثنين والبعض الأخر ربما يستخدم أكثر من فرومونين، ويتضح ذلك فى حالة الحشرات الإجتماعية مثل النمل والنحل والنمل الأبيض. الفرومونات الجنسية تعتبر هى الأشهر فمثلاً ذكور الفراشات يمكن أن تتعرف على الإناث من على مسافات تقدر بالعديد من الأميال. نجد أن بعض التربينات تعمل كفرومونات كما هو موضح فى شكل 3-5 ، مركب -androst

16-en-3-ol هـو فرومـون جنسـى فـى الخنزيـر، وgrandisol هـو فرومـون جاذب لذكور سوسة اللوز التى تصيب لوز القطن، كما يستعمل النمل الأبيض فرومون تعقب الأثر neocembrene A وكذلك d-limonene هو فرومون تحذير في النمل الألبض الأسترالى. أما فرومون lineatin هو فرومون تجمع فى *Trypodendron lineatum* .

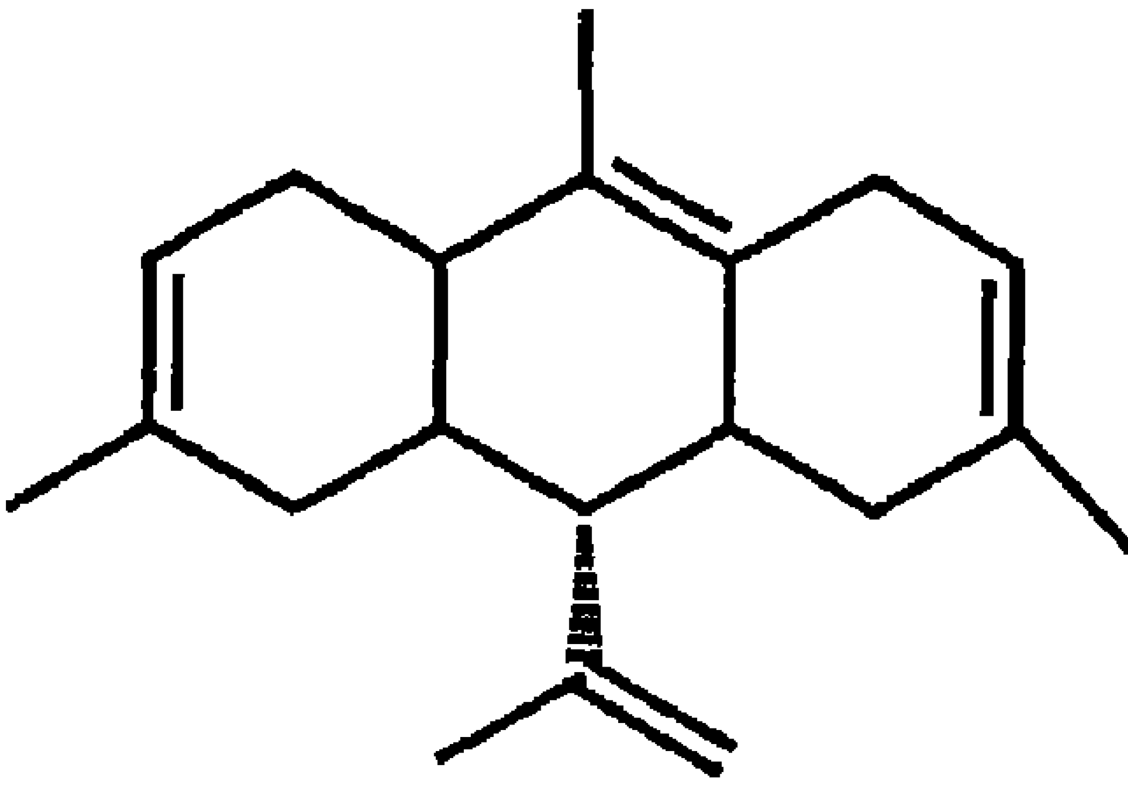
المركبات الكيماوية التى تحمل رسائل بين الأنواع المختلفة والتى تعرف بـ allelochemicals ، وهـذه المجموعـة تنقسـم إلـى ثـلاث أقسـام: الأول allomones وهى تفيد



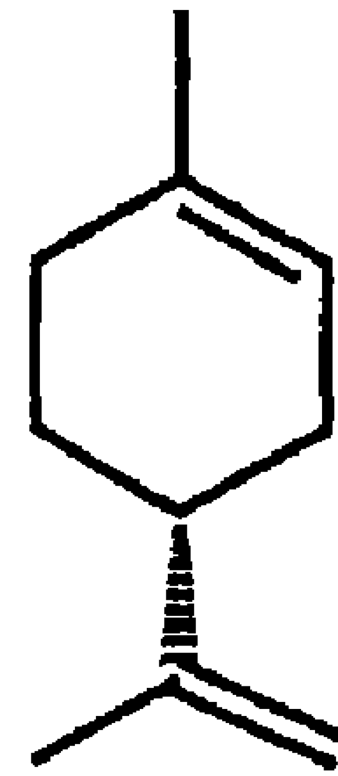
Androst-16-en-3-ol



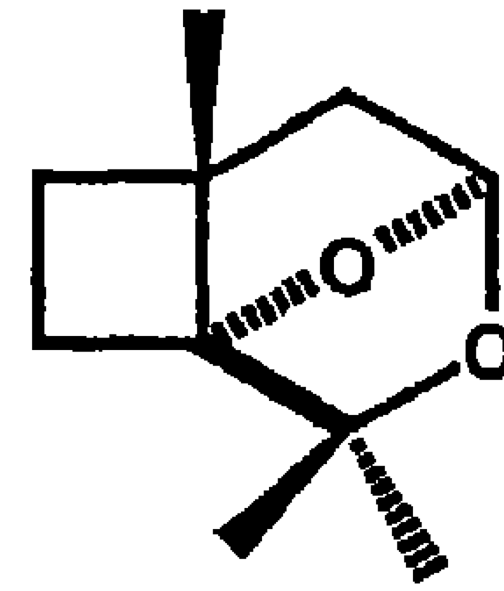
Grandisol



Neocembrene A



d-limonene



Lineatin

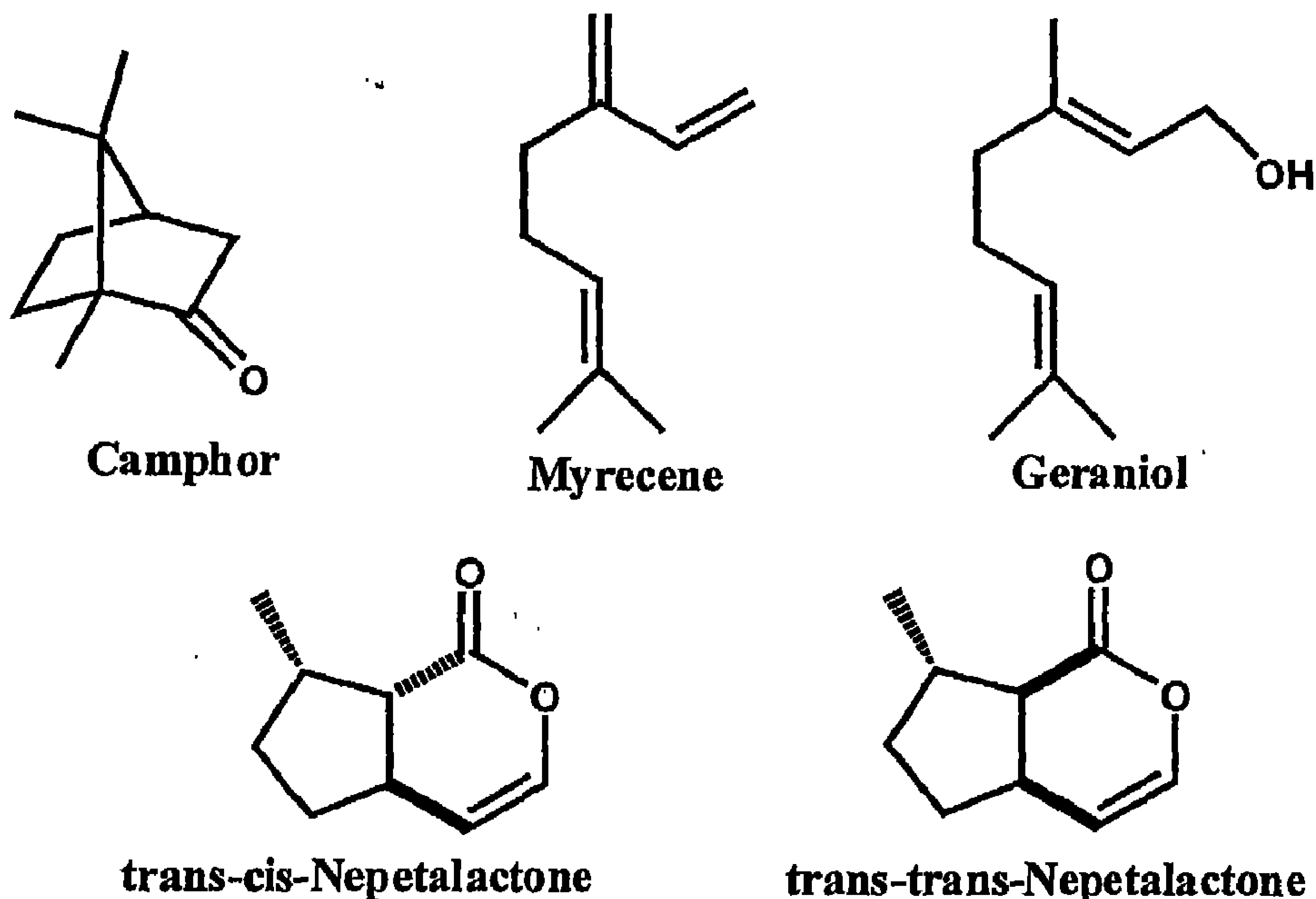
شكل **3-5.** التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كفرومونات.

الكـائن المنـتج للإشـارة، والثـانى kairmones وهـى تفيـد الكـائن المسـتقبل للإشارة، والثالث synomones وهى تفيد الكائن المرسل والكائن المستقبل. فمثلاً camphor و *d*-limonene عبارة عن allomones تفرزها النباتات لحمايـة نفسـها مـن الهجـوم بالحشـرات. أمـا الميرسـين (شـكل 3-6) فهـو kairomone فهو ينتج بواسطة نوع من الصنوبر ووجودة يجذب إناث خنفساء القلف *Dendroctonous brevicomis* ، أما مركب geraniol والذى هو شائع الوجود فى روائح العديد من الأزهار حيث وجد أن وجودة يجذب الحشرات للأزهـار وعليـة فهـو synomones حيـث يسـتفيد النبـات بـالتلقيح تسـتفيد الحشرات بالغذاء. واحد من المركبات التى لها خصائص غير عادية هو مركب nepetalactone والذى هو عبارة عن مخلوط من مشابهين *trans-trans* و *trans-cis* هو مكون أساسى فى زيت النعناع البرى أو نعناع القط والذى يسمى catnip أو *Nepeta cataria* والذى يكون حوالى من 70 إلى 90% من الزيت هو طارد للحشرات وكذا هو من أهم المركبات الطاردة للبعوض، لكن الغريب أنه عند تعرض القطط لهذا النبات فإنها تقوم بحركات غير طبيعية مثل هز الرأس وحك الجسم والرأس.

3. الهيميتربينات Hemiterpenes

أصـغر أنـواع التربينـات وهـى تحتـوى علـى وحـدة أيزويـرين واحـدة، وكلمـة hemiterpenes تعنى نصف تربين (half-terpenes) . يوجد عدد قليل مـن الهيميتربينـات فـى الطبيعيـة. يعتبـر وحـدة الأيزويـرين هـى أحد أهـم أمثلـة مركبـات الهيميتربينـات وهـو مركب متطـاير ينبعث مـن النباتـات أثنـاء عمليـات البنـاء الضـوئي خاصـة الأشـجار فـى المنـاطق الأستوائية الرطبـة. هذا المركب يحافظ على الأوراق فى صورة حية لمدة قصيرة على درجات الحرارة العالية كما يزيد من تحمل النباتات لـلأوزون والأكسـيجين النشط. الأنـزيم المخلق لـه هـو

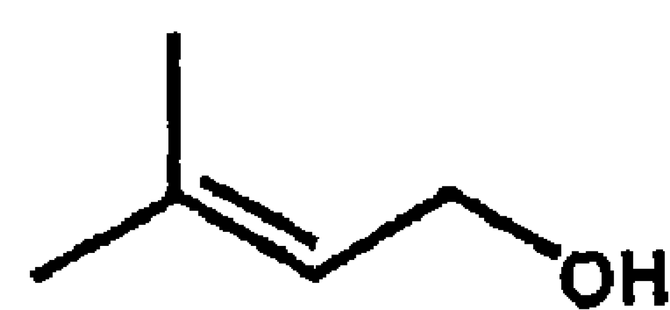
isoprene synthase موجود فى بلاستيدات العديد من النباتات، لكن إعتماد أنتاج هذا المركب على الضوء غير معروف. هناك إحصائية تقول أن المجاميع الخضرية للنباتات تنبعث منها كميات من الأيزوبرين حوالى 5×10^8 طن مترى كربون. الهيميتربينات ربما تعمل كحاملات رسائل فعلى سبيل المثال



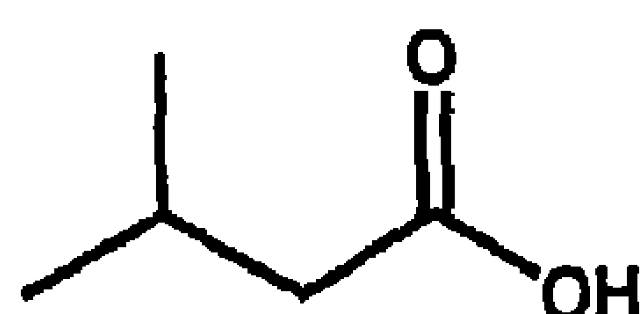
شكل 3-6. أمثلة لمركبات التربينات التى تعمل كمواد allelochemicals .

نجد أن نبات *Artemisia tridentata* تفرز أو ترسل مركب methacrolein (شكل 3-7) عالى التطاير وبعض المركبات الأخرى عندما يحدث ضرر للنبات أو هجوم بالكائنات المتغذية على النبات مما ينبه النباتات القريبة للإستعداد لهذا الهجوم. بعض مركبات الهيميتربينات الموجودة فى النبات موضحة فى شكل 3-7. من هذه المركبات مركب prenol وهو موجود فى ثمار الموالح والعنب والطماطم هذا المركب له رائحة الفاكهة وعادة ما يستخدم فى صناعة العطور. ومركب isovaleric acid والذى يوجد فى زيت الجرانيوم Geranium oil وعدد أخر من الزيوت الطيارة والمركب له رائحة

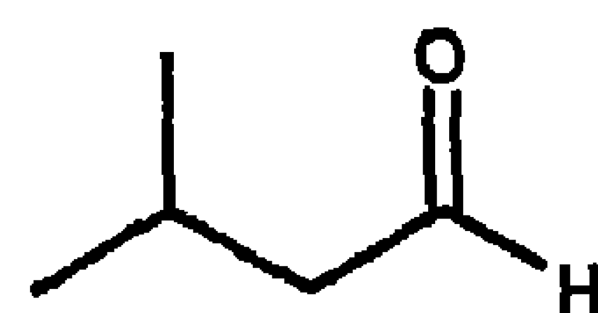
قوية نفاذة مثل رائحة العرق لكن إستر هذا الحمض له رائحة ذكية ويستخدم فى صناعة العطور. ومن المركبات الموجودة فى النباتات أيضاً مركب isoamyl alcohol وهو مركب رئيسى فى زيت الموز ويستخدم كمواد إضافية فى الغذاء وكمكسب للنكهات ، وحمض tiglic acid والذى يوجد فى نبات *Croton tiglium*ونبات *Schoenocaulon officinals* والمركب له رائحة حلوة ويستخدم فى صناعة العطور ومكسب للنكهات. وهناك مركب angelic acid والذى يعزل من جذور نبات *Angelica archangelica* كما يوجد فى العديد من النباتات من العائلة الخيمية Apiaceae وهو مركب صلب متطاير له طعم قابض ويوجد فى العديد من الأعشاب الطبية. كما يوجد مركبات أخرى مثل isovaleraldehyde و senecioic acid و β–furoic acid تتبع هذه المجموعة.



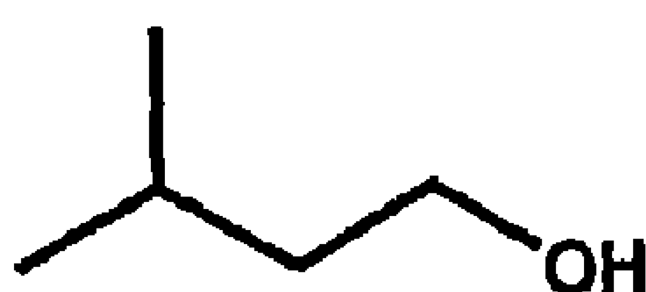
Prenol



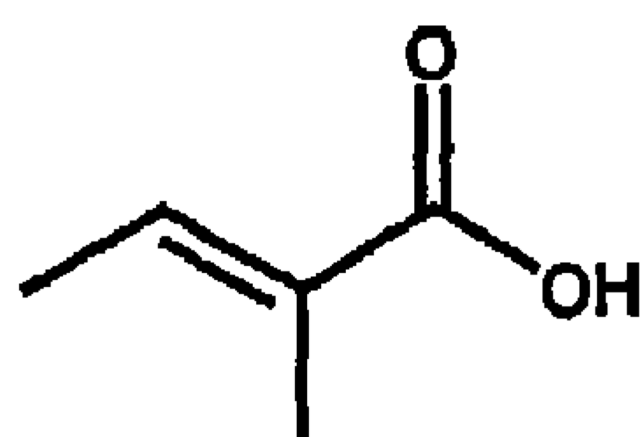
Isovaleric acid



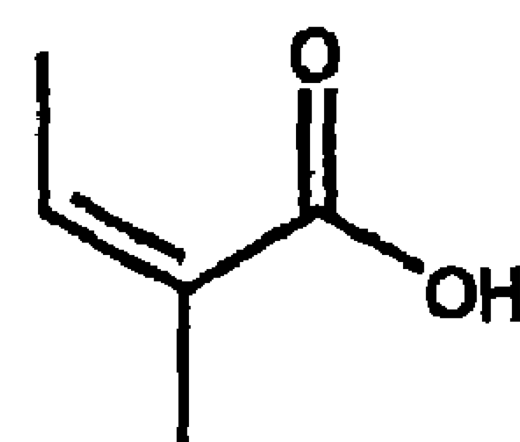
Isovaleraldehyde



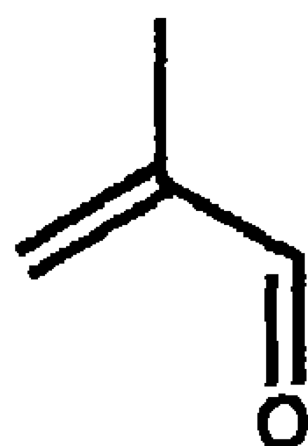
Isoamyl alcohol



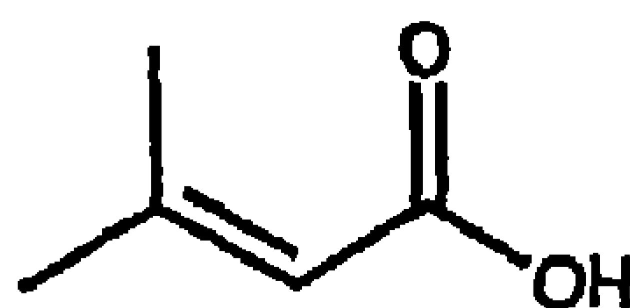
Tiglic acid



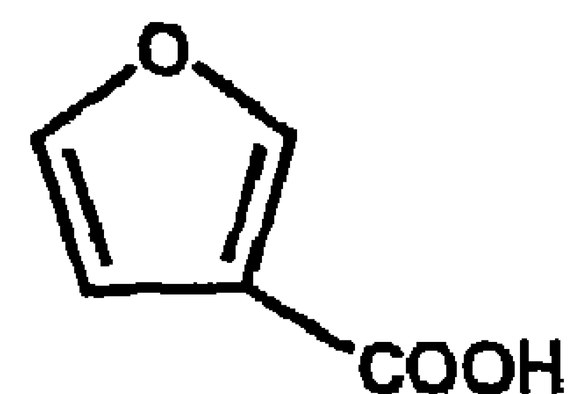
Angelic acid



Methacrolein



Senecioic acid



β–Furoic acid

شكل 3–7. بعض مركبات الهيميتربينات hemiterpenes فى النباتات.

4. المونوتربينات Monoterpenes

هى مركبات تتكون من وحدتين من الأيزوبرين أو عشر ذرات كربون لذلك يطلق عليها C_{10}-terpenoids وهذه المركبات هى المكونات الرئيسية فى معظم الزيوت الطيارة essential oils فى الأعشاب والنباتات العطرية وغيرها من النباتات الراقية، وهذه الزيوت فى بعض الأحيان قد تمثل 5% من الوزن الجاف للنبات. الزيوت لها دور كبير فى صناعة النكهات والعطور والمنظفات ومن هنا تأتى أهمية المونوتربينات. وغالباً ما توجد المونوتربينات فى الزيوت فى صورة مخاليط وكذلك فى صورة مشابهات يصعب فصلها. وتتخلق المونوتربينات من إتحاد جزئ واحد من dimethylallyl diphosphate (DMAPP) و جزئ واحد من isopentenyl diphosphate (IPP) واللذان يتحدان مع بعضهما عن طريق "رأس- إلى - ذيل" ليكونا مركب *trans*-geranyl pyrophosphate (GPP) ، هذا المركب تخلق منه كل المونوتربينات سواء كانت فى صورة سلاسل مفتوحة أو يحدث له تحلق ليعطى المركبات الحلقية سواء كانت الأحادية أو الثنائية كما أنه يحدث له العديد من التحورات ليعطى ما يزيد عن 1000 مركب من المونوتربينات.

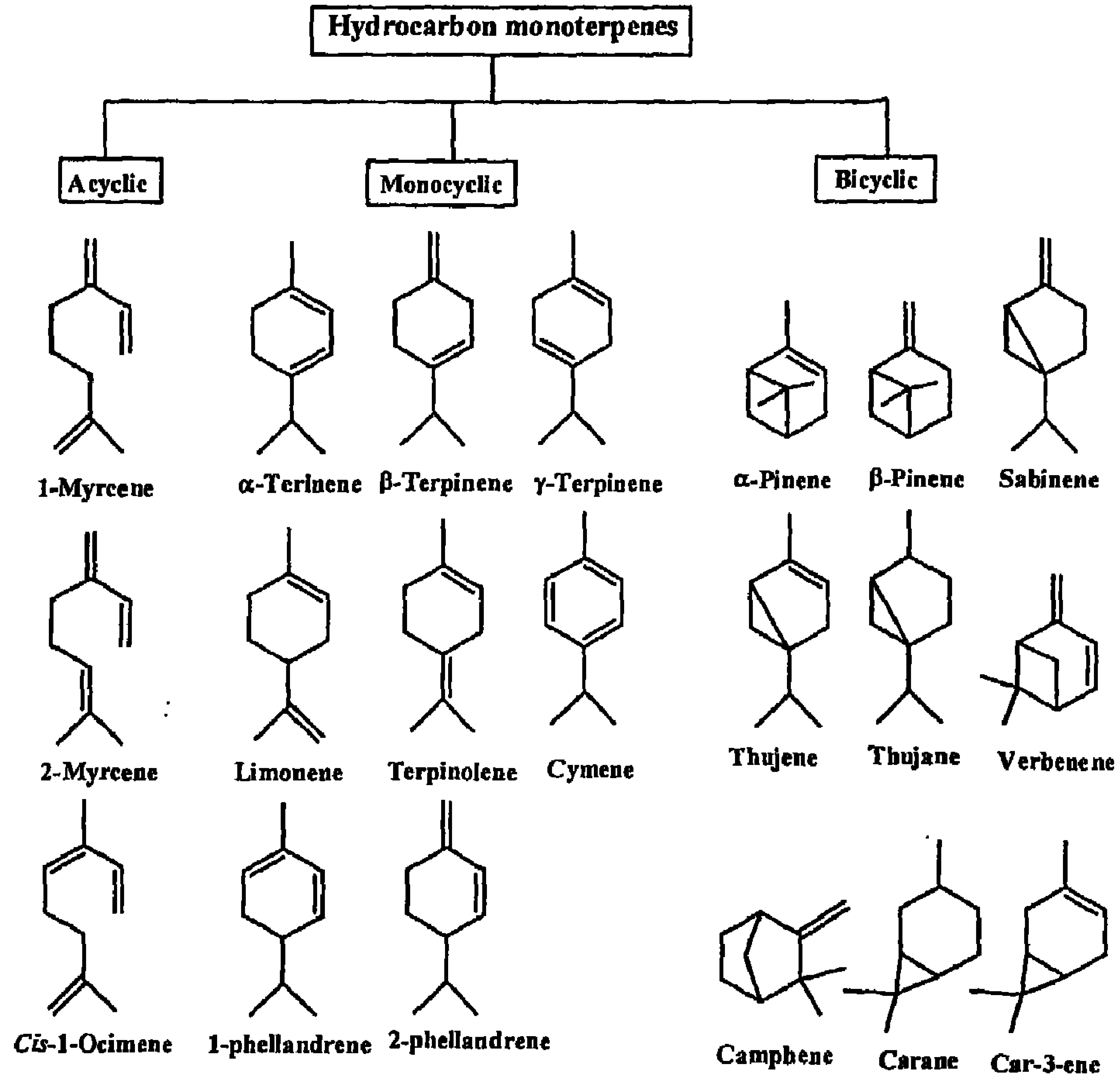
المونوتربينات هى مواد محبة للدهن سائلة أو صلبة متطايرة وتوجد كمواد دفاعية فى الراتنج فى الصنوبريات وفى الزيوت الطيارة وفى روائح الأزهار وهى التى يعزى إليها الخصائص المميزة للنكهات والروائح والعطور المميزة للعديد من النباتات. وبما أن المونوتربينات متطايرة فإن كميات كبيرة منها تتجمع فى تركيبات معينة كما فى بعض العائلات النباتية مثل العائلة الشفوية Limiaceae والعائلة المركبة Asteraceae والتى فيها غدد شعرية glandular tricomes بها خلايا إخراجية والتى تنتج التربينات وتفرزها فى

تجاويف تحت البشرة. بالمثل فإن الصنوبريات يوجد بها الراتنج المحتوى على التربينات فى قنوات أو عناقيد مغطاة بطبقة من الخلايا التى تخلق التربينات و تفرزها فى التجاويف.

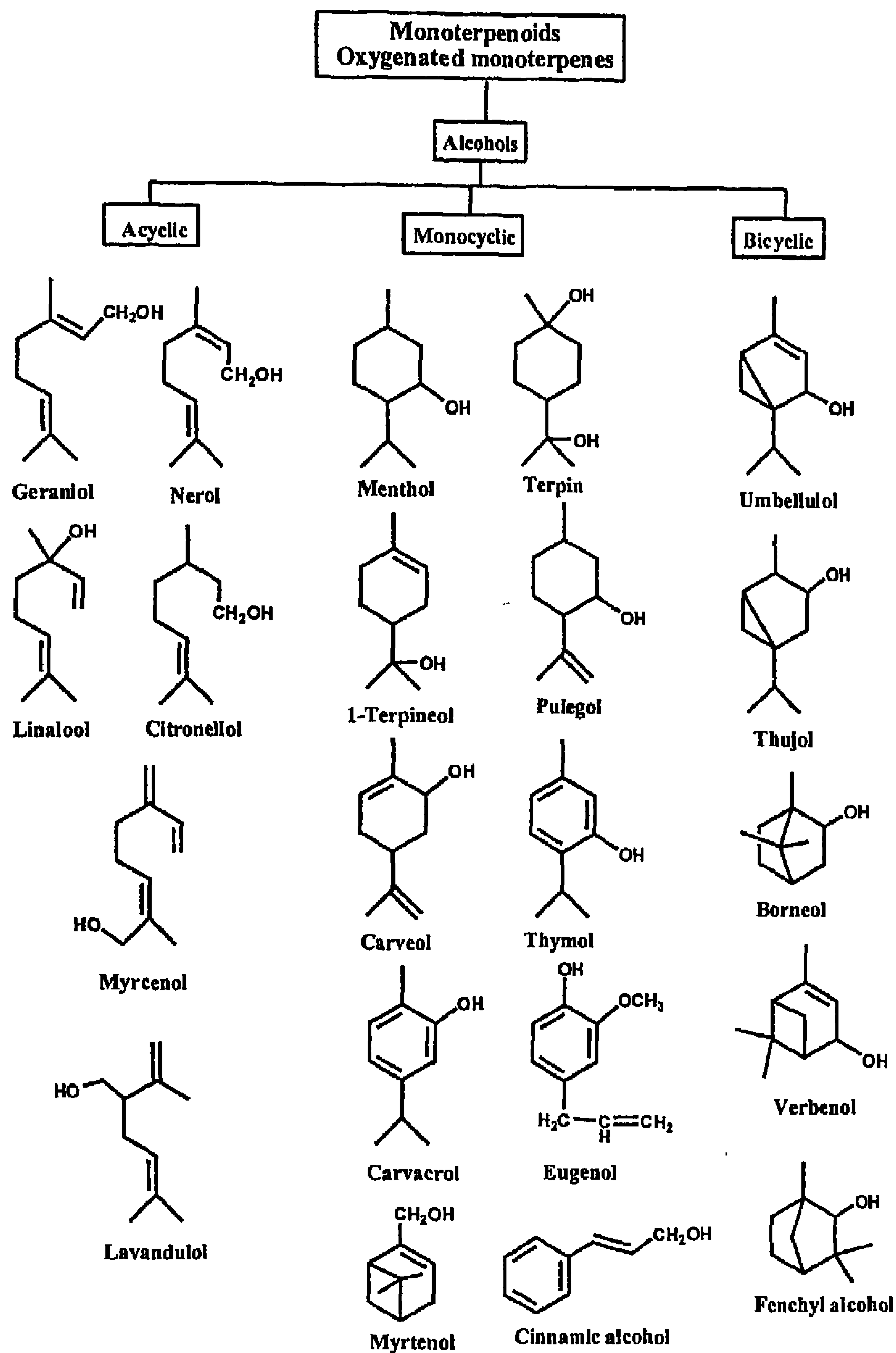
من الناحية الكيميائية فأن المونوتربينات تنقسم إلى قسمين كبيرين هما المونوتربينات الهيدروكربونية hydrocarbon monoterpenes (شكل 3–8) و المونوتربينات المؤكسدة أو المحتوية على الأكسجين oxygenated monoterpenes (أشكال 3–9 و 3–10 و 3-11) وكل قسم من هذه الأقسام الرئيسية ينقسم إلى المركبات غير الحلقية acyclic والوحيدة الحلقة monocyclic والثنائية الحلقة bicyclic . بالإضافة إلى ذلك فإن المونوتربينات المحتوية على الأكسجين oxygenated monoterpenes تحتوى عدد من الأقسام على حسب صورة المجموعة الفعالة الموجود فيها الأكسجين.

الدور الفسيولوجى للمونوتربينات هو الدفاع عن النبات وجذب الحشرات الملقحة للنبات والتواصل بين النباتات. التفاعل بين النبات والحشرات تم دراستة جيداً ، فعلى سبيل المثال فى حالة الصنوبريات فإن حدوث جرح أو ضرر للقلف بواسطة خنفساء القلف فإن النبات يفرز الراتنج والذى يحتوى على مركبات متطايرة مثل المونوتربينات السسكيوتربينات ومركبات غير متطايرة مثل الدايتربينات. المركبات المتطايرة مثل limonene و pinene تقوم بقتل الخنافس وكذلك لها دور مضاد للفطريات، أما باقى الراتنج فيحدث له تصلب ويكون محتوى على الدايتربينات فيصيد الحشرات ويغطى مكان الجروح. وعلى الرغم من أن الراتنج يحتوى على المونوتربينات السامة إلا أنه يجذب الخنافس للتعرف على العائل. المونوتربينات التى تتناولها الخنافس تتحول إلى فرومونات التى يمكن أن تجذب عدد أكبر من الخنافس أو تقوم بإعطاء إشارة بالتفريق.

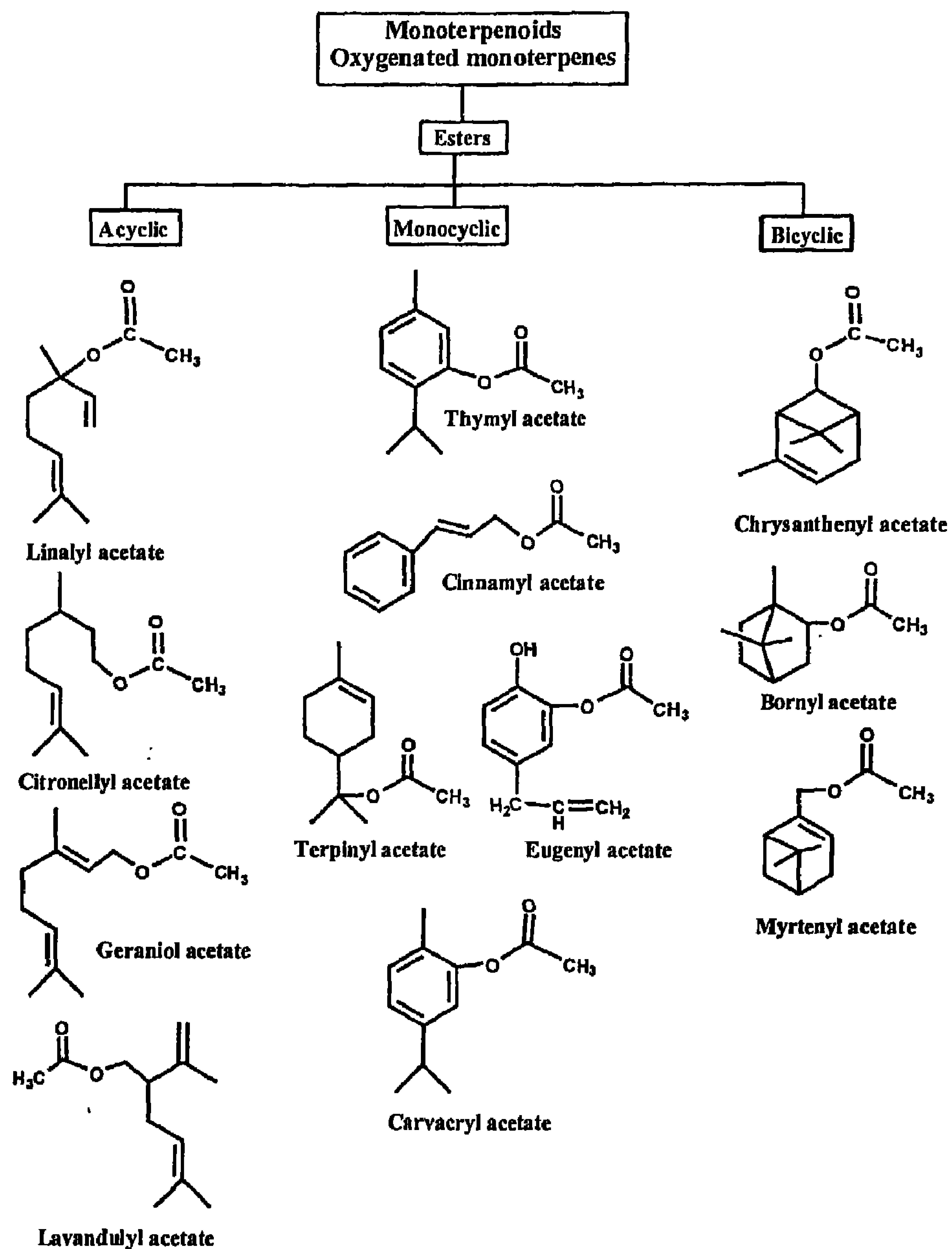
كما أن المونوتربينات يمكن أن تلعب دور أخر وهو يجذب بعض المفترسات التى تتغذى على خنافس القلف.



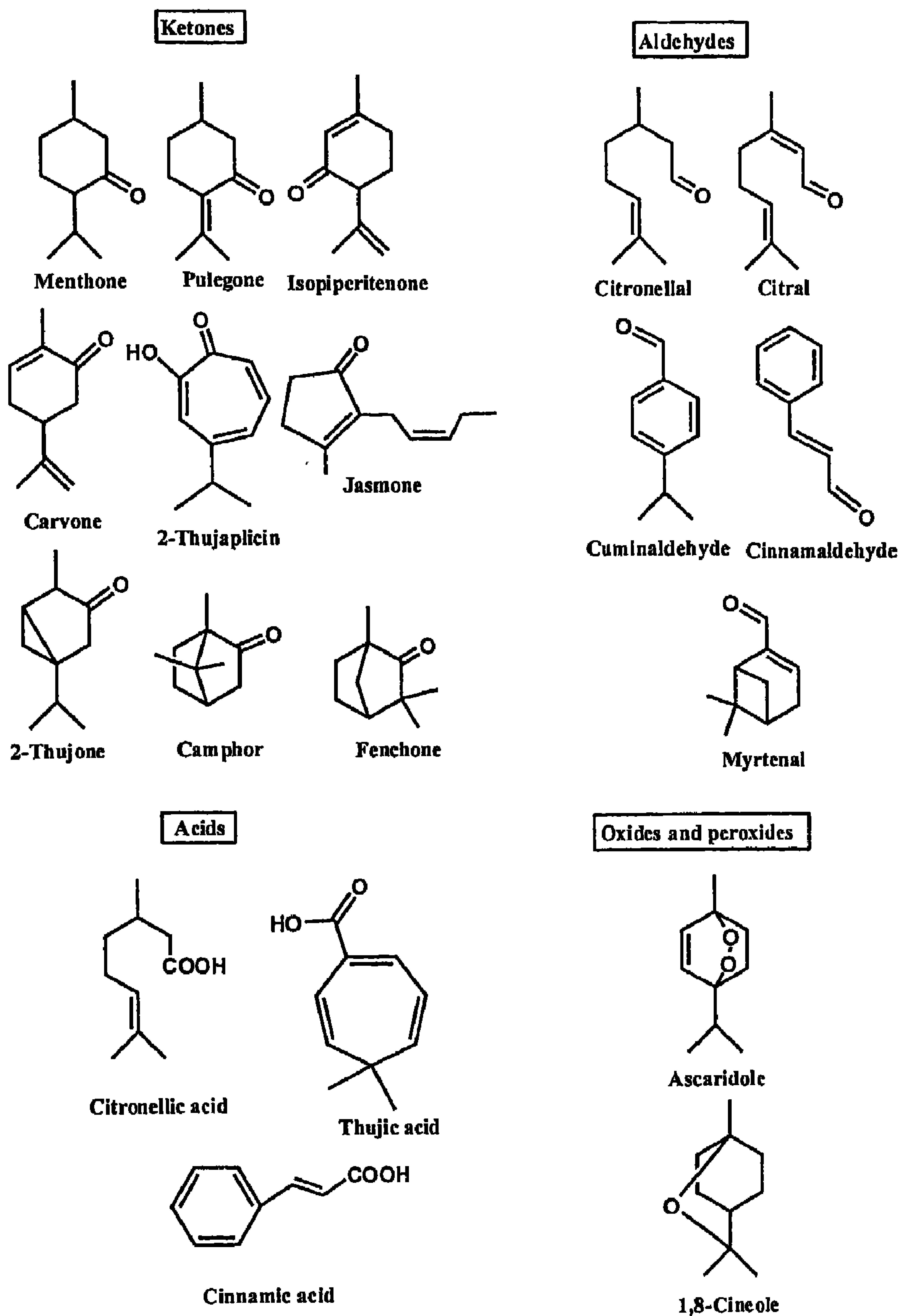
شكل 3-8. المونوتربينات الهيدروكربونية hydrocarbon monoterpenes



شكل 3-9. مركبات المونوتربينات الكحولية alcohol monoterpenesغير الحلقية وأحادية الحلقة وثنائية الحلقة.



شكل 3-10. مركبات المونوتربينات المحتوية مجاميع إسترية.



شكل 3-11. بعض مركبات المونوتربينات المحتوية على مجاميع كيتون وألدهيد وكربوكسيل وإيثر.

العديد من المونوتربينات لها تطبيقات فى صناعة العطور ومستحضرات التجميل والعلاج بالروائح aromatherapy والمبيدات الحشرية. المنتول menthol والذى يوجد فى الزيوت الطيارة لأجناس النعناع *Mentha* spp. يعتبر من أكثر المونوتربينات استخداماً فهو يوجد فى الأدوية وفى منتجات العناية بالفم وفى اللبان وفى منتجات الدخان. أكثر من 7000 طن من المنتول تنتج سنوياً سواء كان من التخليق الكامل أو من التقطير البخارى لنبات *Mentha arvensis* var *piperascens* . التأثير البارد الذى الذى يحدث بواسطة المنتول راجع إلى أنه ينشط قنوات الكاتيون والتى تعمل كمستقبلات حرارية.

للمونوتربينات العديد من الاستخدامات الطبية مثل التأثير المضاد للفطريات والبكتيريا والفيروسات والتأثير المضاد للأكسدة والمضاد السرطان وخافض للضغط ومضاد للتشنج وغيرها.

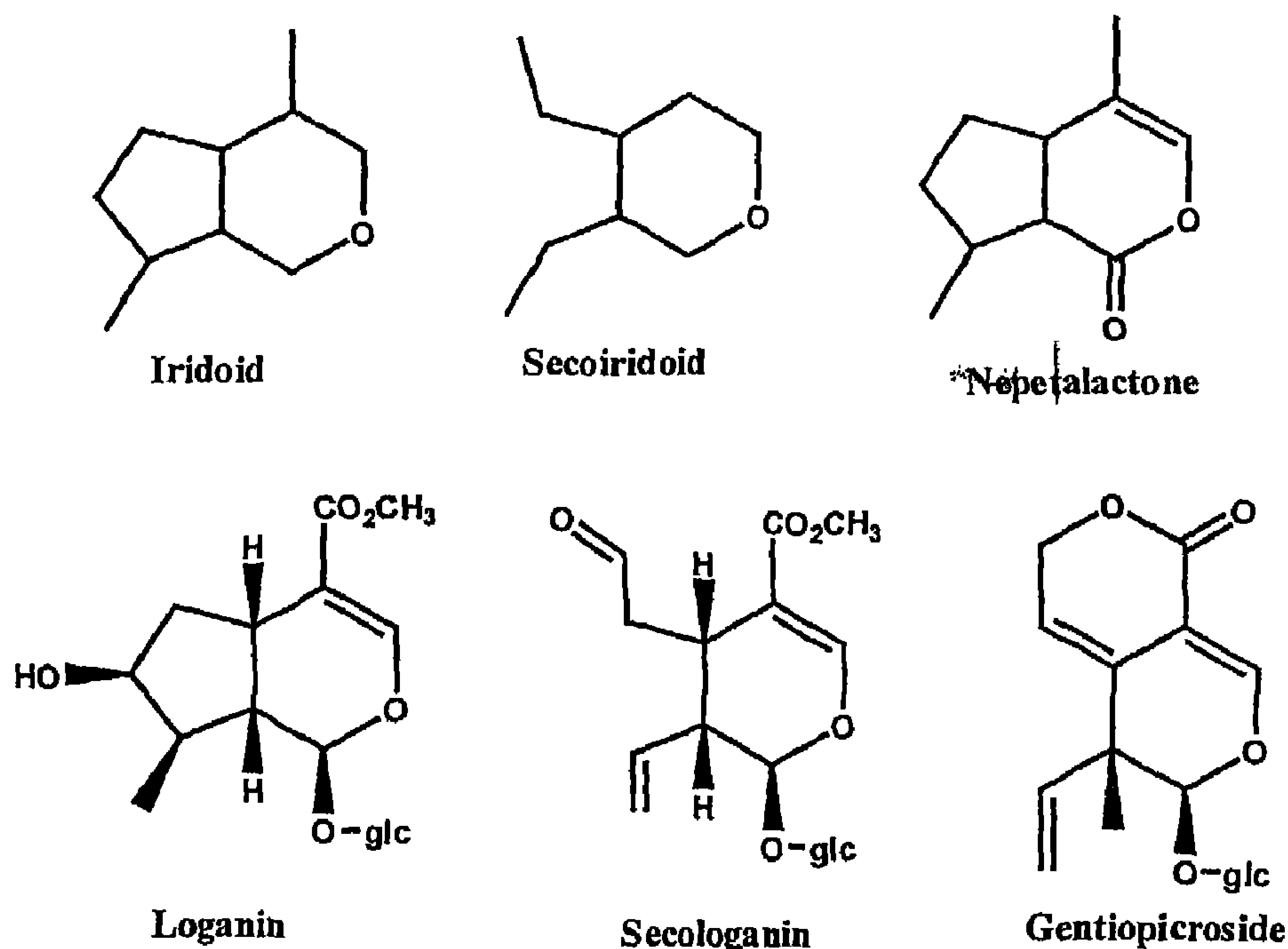
الإريدويدات Iridoids

هى عبارة عن قسم من المونوتربينات ثنائية الحلقة والتى توجد فى النباتات وفى بعض الحيوانات وغالباً ما تكون مركبات وسطية فى تخليق بعض القلويدات. من الناحية الكيماوية فهى تتكون من حلقة بنتان cyclopentane مرتبطة بحلقة سداسية غير متجانسة تحتوى على الأكسجين (شكل 3-12) كما فى مركب nepetalactone وهو المادة الرئيسية فى زيت نعناع القط *Nepeta* spp. وهذا المركب يعتبر من أقوى المركبات الطبيعية طرداً للبعوض، أم النبات فله تأثيرات سلوكية على القطط. مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على هيكل الإريدويدات غالباً ما يحدث عليها إضافة لوحدة جلكوز عليهَا لذلك فإن هذه المركبات غالباً ما توجد فى صورة جليكوسيدات. فى بعض المركبات يحدث فتح للحلقة الخماسية ويكون مايعرف بـ

secoiridoides (شكل 3–12). سميت هذه المركبات بهذا الاسم نسبة إلى نوع من النمل *Iridomyrmex* والذى تنتج هذا النوع من المركبات للدفاع عن نفسها.

توجد الإريدويدات فى العديد من النباتات وأن كانت من العلامات التقسيمية المميزة لأجناس *Plantago* و *Galium* و *Scrophularia* . عدد من هذه المركبات لها طعم مر قوى لذلك فهى تعمل كمانعات للتغذية Feeding deterrents وعلى الجانب الأخر فإن نبات *Gentiana lutea* والذى يحتوى على مركبات amarogemtine وgentiopicroside (شكل 3-12) ذات الطعم المر يستخدم فى التجهيزات التى التى تعمل كمقويات ضد فقدان الشهية وعسر الهضم. الإريدويدات توجد فى العديد من النباتات الطبية وربما تكون هى المسئولة عن خصائصها العلاجية، حيث وجد أن الإريدويدات النقية لها العديد من التأثيرات البيولوجية مثل علاج أمراض القلب والأوعية الدموية والسكر ومضادات للإلتهابات ومضادات للتشنج ومضادات للسرطان وتزيد المناعة ومسهلة أو تساعد فى علاج الإمساك.

النباتات تنتج هذه المركبات بغرض الدفاع عن نفسها من الحشرات وضد الإصابة بالكائنات الحية الدقيقة، أما بالنسبة للإنسان والحيوان فهى لها طعم مر وغير مستصاغة لها. كما يمكن استخدامها فى طرد البعوض. كما تستخدمها الحشرات فى الوقاية أو الحماية حيث يمكنها الحصول عليها من غذائها أو حتى تخليقها داخل أجسامها.



شكل 3-12: الهيكل العام وبعض مركبات الإريدويدات الموجودة فى النباتات.

5. السسكيوتربينات Sesquiterpenes

السسكيوتربينات تحتوى ثلاث وحدات أيزوبرين وتتكون من تكثيف جزئ من dimethylallyl diphosphate (DMAPP) مع جزيئين من isopentenyl diphosphate (IPP) لتعطى المركب الوسطى المركزى farnesyl diphosphate والذى يحتوى 15 ذرة كربون. هذا المركب يتحول إلى كل السسكيوتربينات المعروفة سواء كانت غير الحلقية أو أحادية الحلقة أو عديدة الحلقات والتى يزيد عددها عن 10000 مركب. بصفة عامة السسكيوتربينات أقل تطايراً من المونوتربينات وهى أحد المكونات الأساسية للزيوت الطيارة وإن كانت توجد فى العديد من النباتات غير المحتوية على زيوت طيارة.

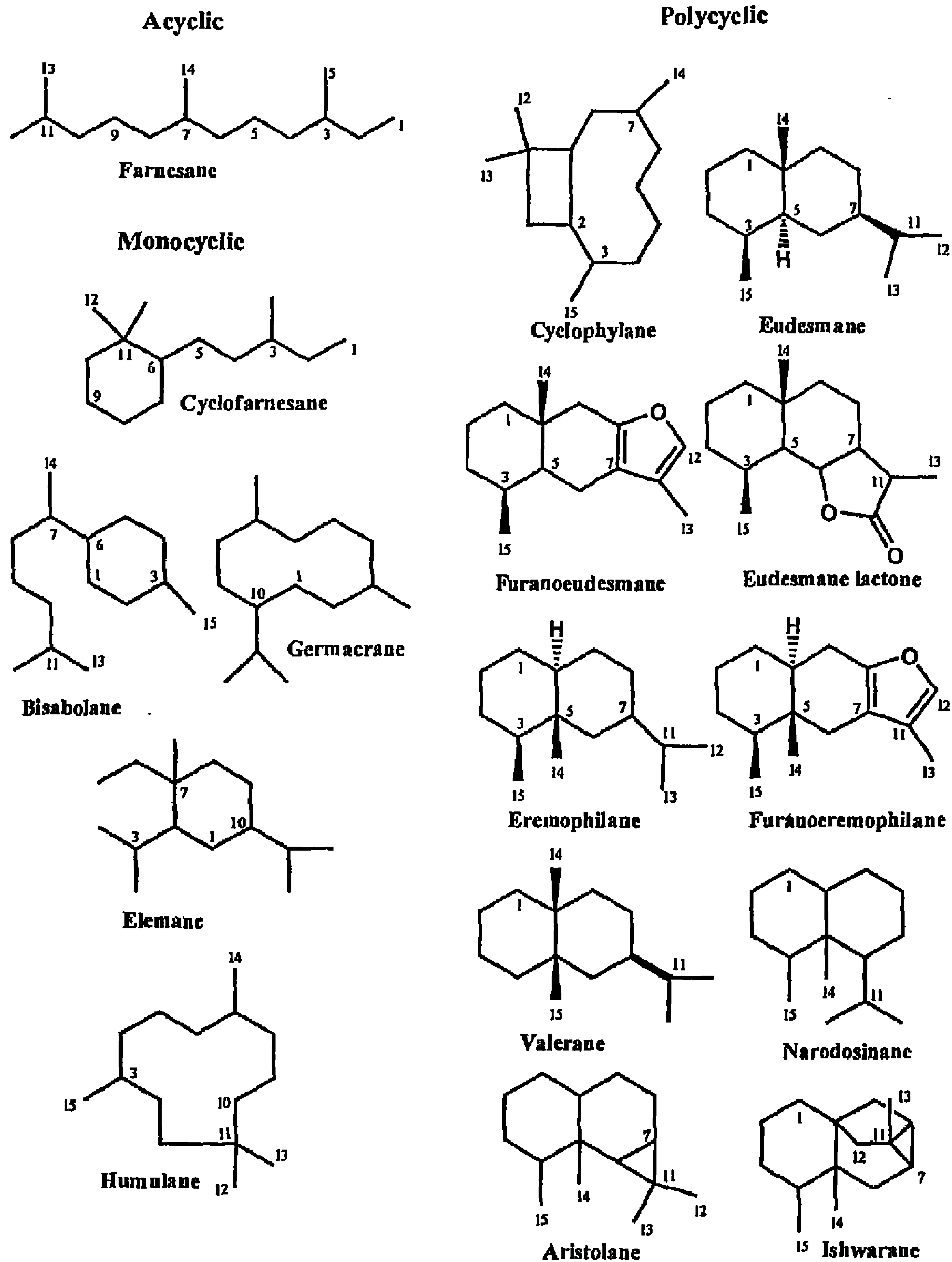
من الناحية الكيميائية فإن السسكيوتربينات لها ثلاث أقسام كيماوية رئيسية هي:

أ. السسكيوتربينات غير الحلقية Acyclic sesquiterpenes

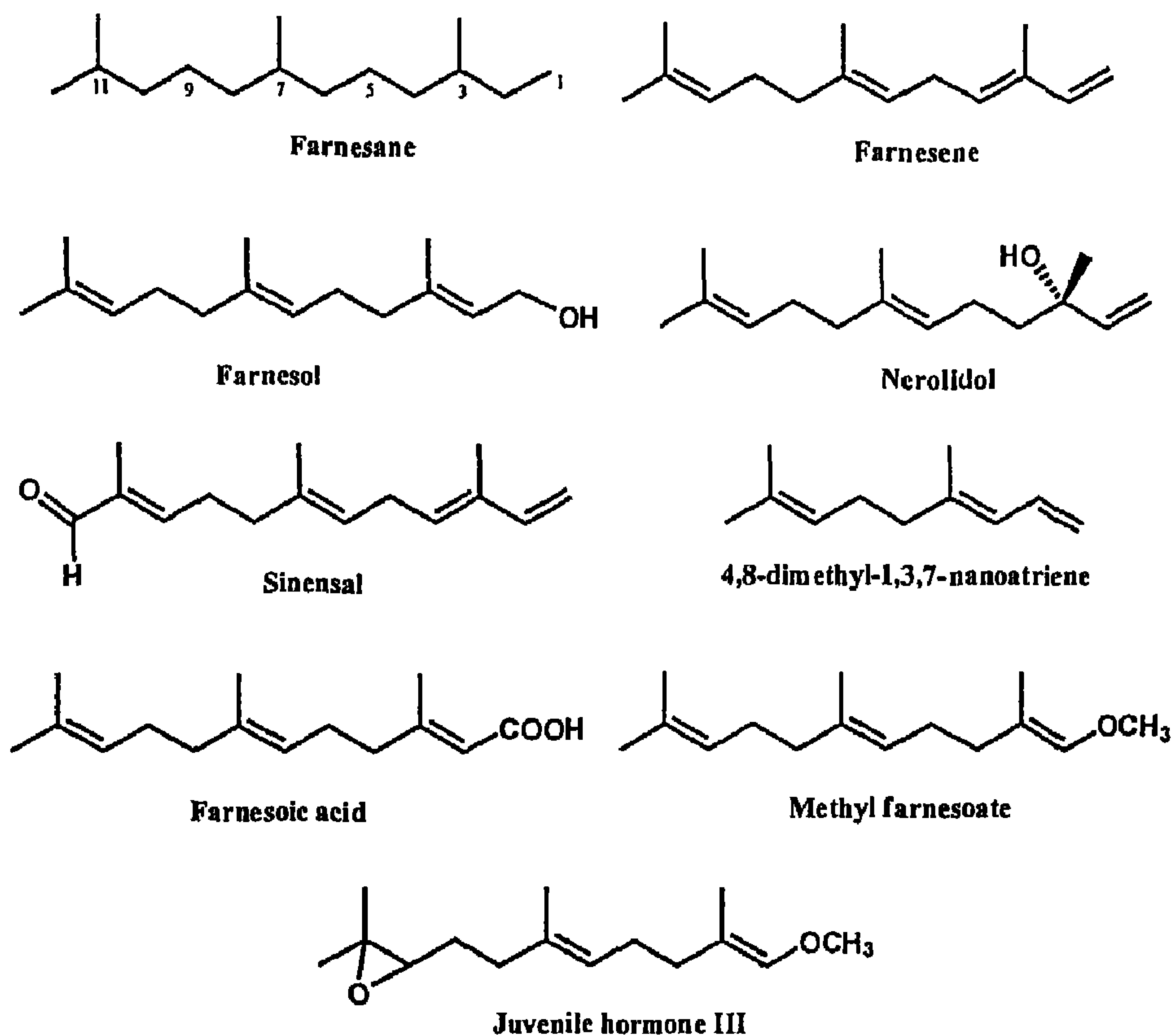
ويوجد منها قسم واحد فقط هو Farnesanes (شكل 3-13) وتحت هذا القسم يوجد عدد من المركبات الهامة مثل farnesane وfarnesene و farnesol و nerolidol و 4,8-dimethyl-1,3,7-nonatriene و farnesoic acid وmethylfarnesate و sinensal (شكل 3-14).

ب. السسكيوتربينات أحادية الحلقة Monocyclic sesquiterpenes

يوجد تحت هذا القسم عدد من الأقسام الفرعية مثل cyclofarnesanes و bisabolanes و germacranes و elemanes و humulanes (شكل 3-13). ويقع تحت هذه التحت أقسام عدد من المركبات ذات الفعل البيولوجى المميز مثل حمض الأبسسيك abscisic acid و zingiberene و bisabolol و sesquisabinene وgermacrone و elemenone وperiplanone A و germacrene B و humulene كما هو موضح في شكل3-15.



شكل 13-3. معظم الأقسام الرئيسية لمركبات السسكيوتربينات.

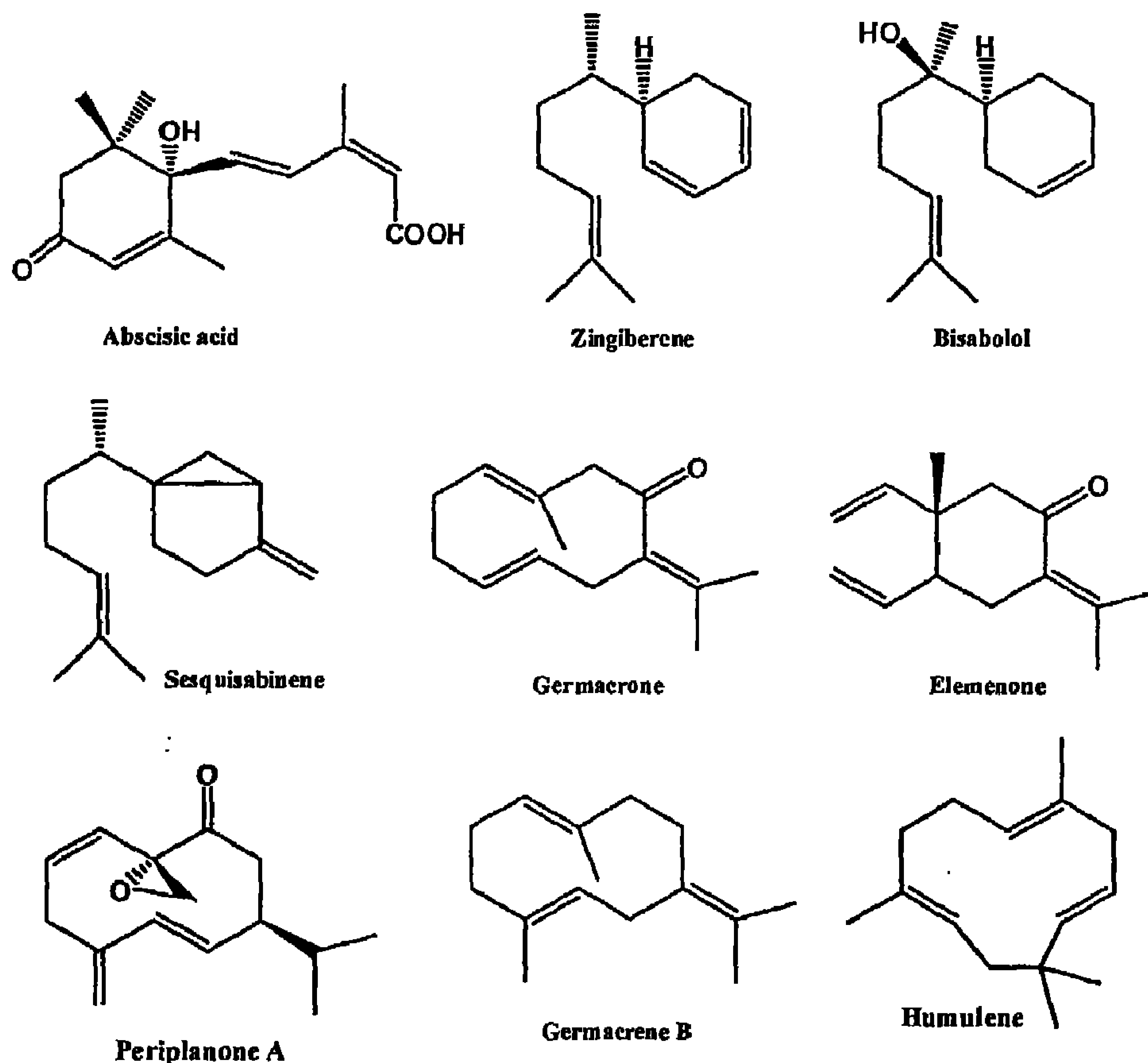


شكل 3-14. أمثلة لمركبات السسكيوتربينات غير الحلقية.

جـ. السسكيوتربينات عديدة الحلقات Polycyclic sesquiterpenes

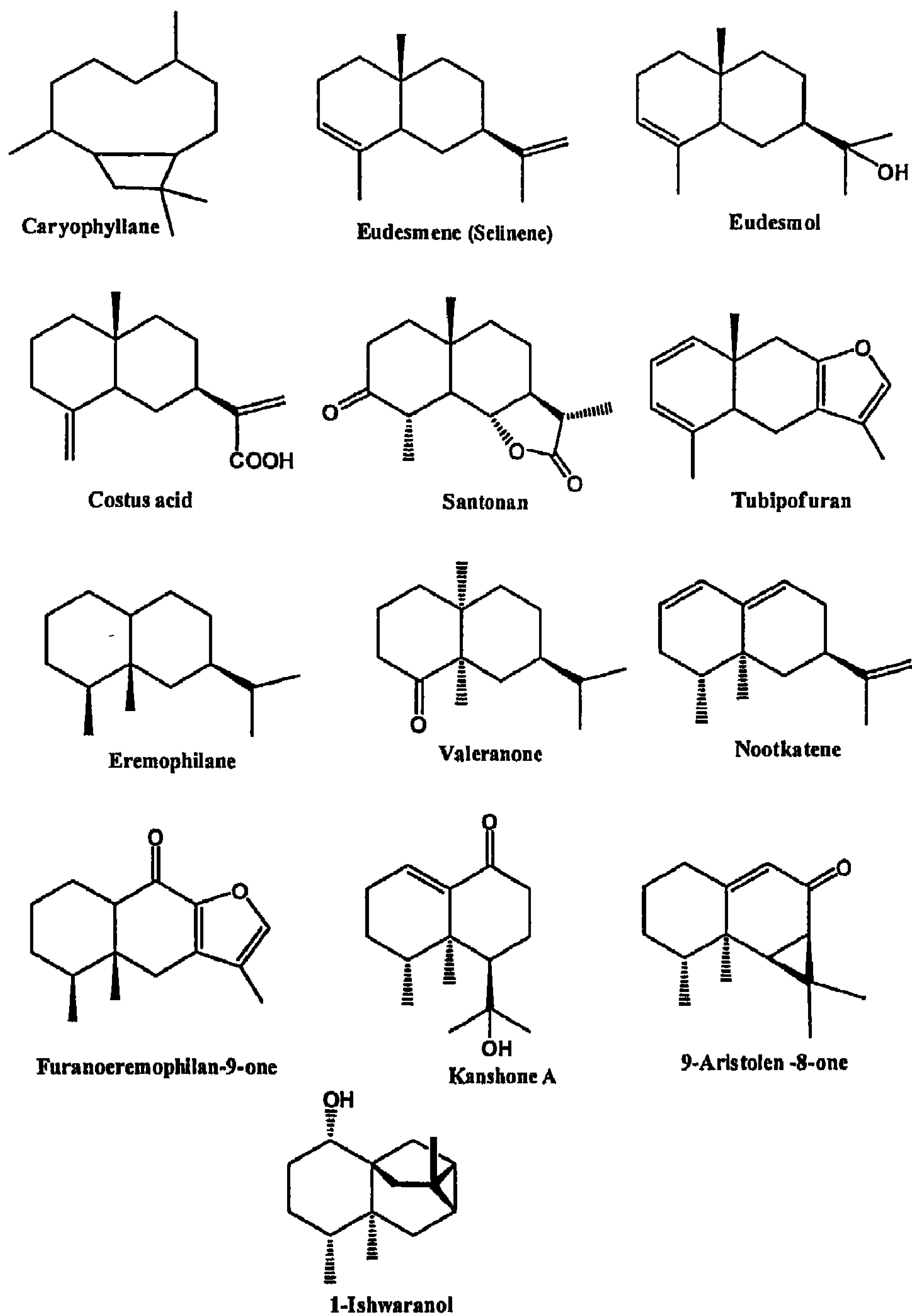
هذا القسم يعتبر هو أكبر أقسام السسكيوتربينات ويقع تحته عدد من الأقسام الفرعية وهى caryophylanes و eudesmanes (selinanes) والتى يشتق منه تحت ثلاثة أقسام هى furanoeudesanes و lactones eudesmane و eremophilanes ويشتق منه furanoeremophilanes و valeranes و nardosinanes و aristolanes و ishwaranes (شكل 3-13). ومن المركبات التى تقع تحت هذه الأقسام caryophyllane و eudesmene و eudesmol و acid costus وsantonan و tubipofuran و eremophilane و

furanoeremophilan-9-one و nootkatene و valeranone و kanshone و 9-aristolen-8-one و 1-ishwaranol (شكل 3-16).



شكل 3-15. أمثلة لمركبات السسكيوتربينات أحادية الحلقة.

من مركبات السسكيوتربينات غير الحلقية الهامة مركب الفارنيسول farnesol الموجود فى العديد من الزيوت الطيارة مثل السترونيلا وزهرة البرتقال وحشيشة الليمون والورد والمسك. هذا المركب يستخدم فى صناعة العطور، كما يستخدم كمبيد ضد الحلم، وأيضا كفورمون للحشرات والثدييات، هذا المركب أظهر تأثير مضاد للخميرة *Candida albicans* . أما مركب farnesene له تأثير فورمونى تحذيرى للمن، حيث يفرز عندما



شكل 3-16. أمثلة لمركبات السسكيوتربينات عديدة الحلقات.

يهاجم المن بواسطة المفترسات فيجعل المن يوقف التغذية ويبتعد ويعطى أفراد مجنحة وتغادر العائل. كما وجد أن هذا المركب يفرز بواسطة نبات القطن عندما يصاب بواسطة الحشرات.

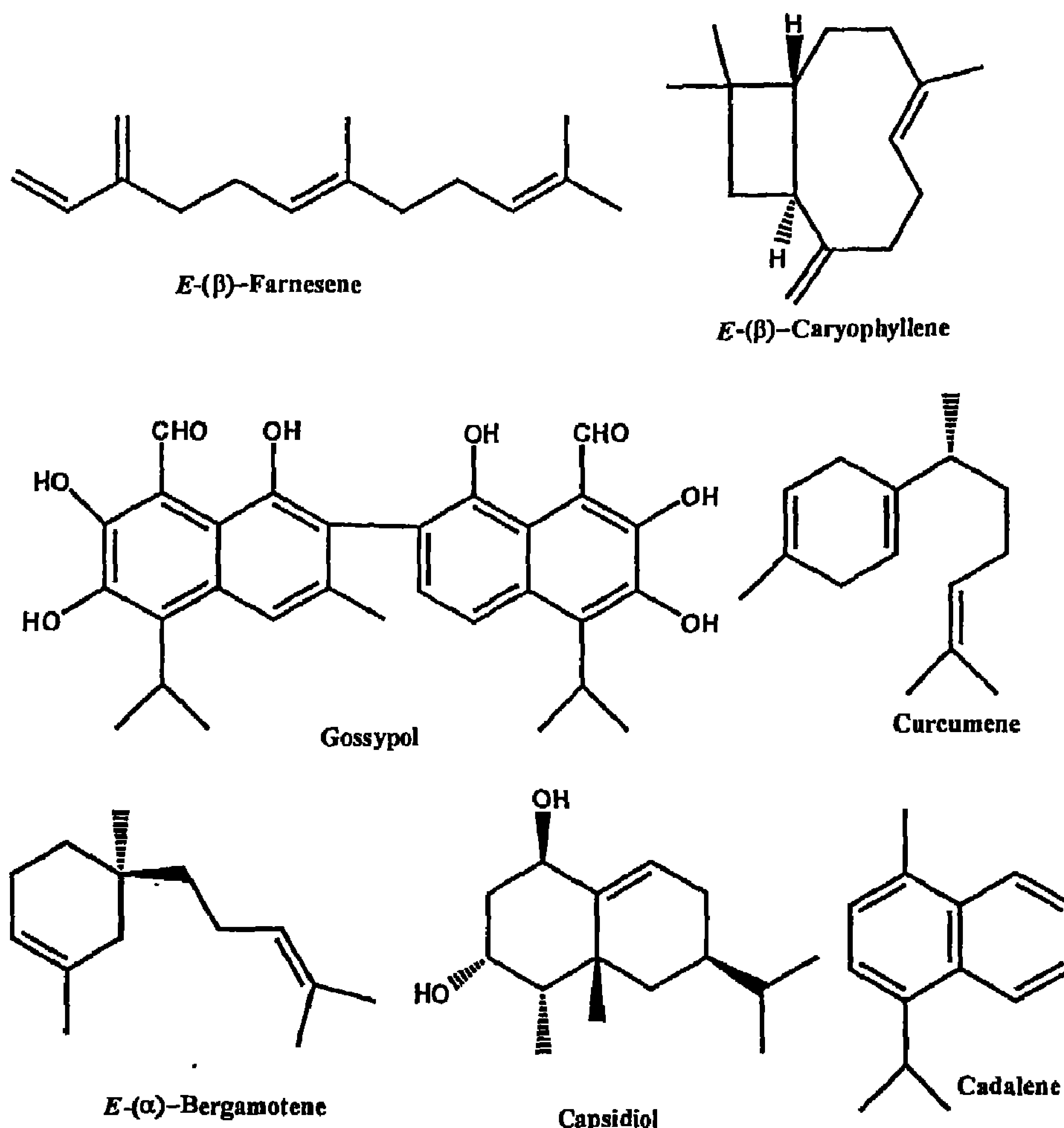
مركب Nerolidol موجود فى زيوت أزهار البرتقال والياسمين واللافندر والشاى وحشيشة الليمون. هذا المركب له رائحة خشبية أى رائحة القلف الطازج. هذا المركب يستخدم فى صناعة العطور والنكهات. هذا المركب يبدو أيضا أنه ينتج من أوراق عدد كبير من النباتات عند الإصابة بالحشرات ويعد ذلك يتحول إلى مركب C11-homoterpene هو 4,8-dimethyl-1,3,7-nonatriene والذى يجذب الحشرات المفترسة. من المركبات الهامة والتى لها تأثيرات هرمونية مركب methylfarnesoate والذى يعتبر الأن هرمون شباب فى القشريات و juvenile hormone III و الذى يتحكم فى التطور والتكاثر فى الحشرات والمركبان يخلقان من farnesoic acid فى غدة الجسم الكروى corpora allata .

حمض الأبسسيك abscisic acid من السسكيوتربينات وحيدة الحلقة وهو هرمون نباتى يلعب دوراً فى تطور ونمو النبات ومنها خمول البراعم كما يلعب دوراً فى إستجابة النبات للظروف البيئية غير المناسبة والإصابة بالممرضات، فمع دخول الشتاء ينتج حمض الأبسسيك فى البراعم الطرفية ويعمل على خفض نمو النباتات كما أنه يثبط إنقسام الخلايا ويثبط إنبات البذور أى يضاد عمل هرمون الجبريللين.

للسسكيوتربينات دور فى التداخل الثلاثى بين النبات والحشرات والمفترسات أو المتطفلات tritrophic plant-herbivore-parasite interactions ، فعلى سبيل المثال نبات الذرة المصاب بيرقات حرشيفية الأجنحة يفرز مركبى (*E*)-β-farnesene و (E)-α-bergamotene (شكل

17-3) واللـذان يجـذبان الـدبور المفتـرس *Cotesia marginiventris* ، وأيضا وجد أن جذور نبات الذرة تفرز (*E*)-β-caryophyllene عند الإصابة بخنفساء *Diabrotica virgifera* وذلك لجذب نيماتودا *Helerorhabditis megidis* المتطفلة على هذه الخنفساء.

هناك عدد أخر من مركبات السسكيوتربينات الفعالة بيولوجياً مثل مركب curcumene والـذى لـه خصـائص إبادية حشـرية وطـارد للحشـرات ومـانع للتغذيـة. ومركـب الجيسـبول gossypol وهـو مركـب sesquiterpene dimmer موجـود تقريبـاً فـى كـل أصـناف القطـن. هـذا المركـب لـه سـمية للحيوانـات مثـل الفئـران والـدواجن والإنسـان، كمـا أن للمركـب تـأثير مضـاد للسرطان ويخفض خصوبة الذكور. على الجانب الأخر نبات القطن الذى به تركيز عالى من الجيسبول يكون أكثر مقاومة للإصابة بالحشرات. هذا المركب يجـب الـتخلص منـه مـن بـذور القطـن قبـل اسـتخدامة فـى الغـذاء. مركـب capsidiol يتـراكم فـى نبـات الـدخان و نبـات الفلفـل الحـار نتيجـة للإصـابة بالفطريات ولذلك فهو يعتبر phytoalexin . مركب cadalene والذى يوجد فى العديد من الزيوت الطيارة ، هذا المركب يعتبر كدليل حيوى biomarker والذى يعطى معلومات عن طبيعية النباتات التى كانت موجودة فى فترات زمنية سابقة فى أماكن معينة.



شكل 3-17. بعض مركبات السسكيوتربينات من مجاميع مختلفة وذات الفعالة البيولوجية المميزة.

السسكيوتربينات اللاكتونية Sesquiterpene lactones

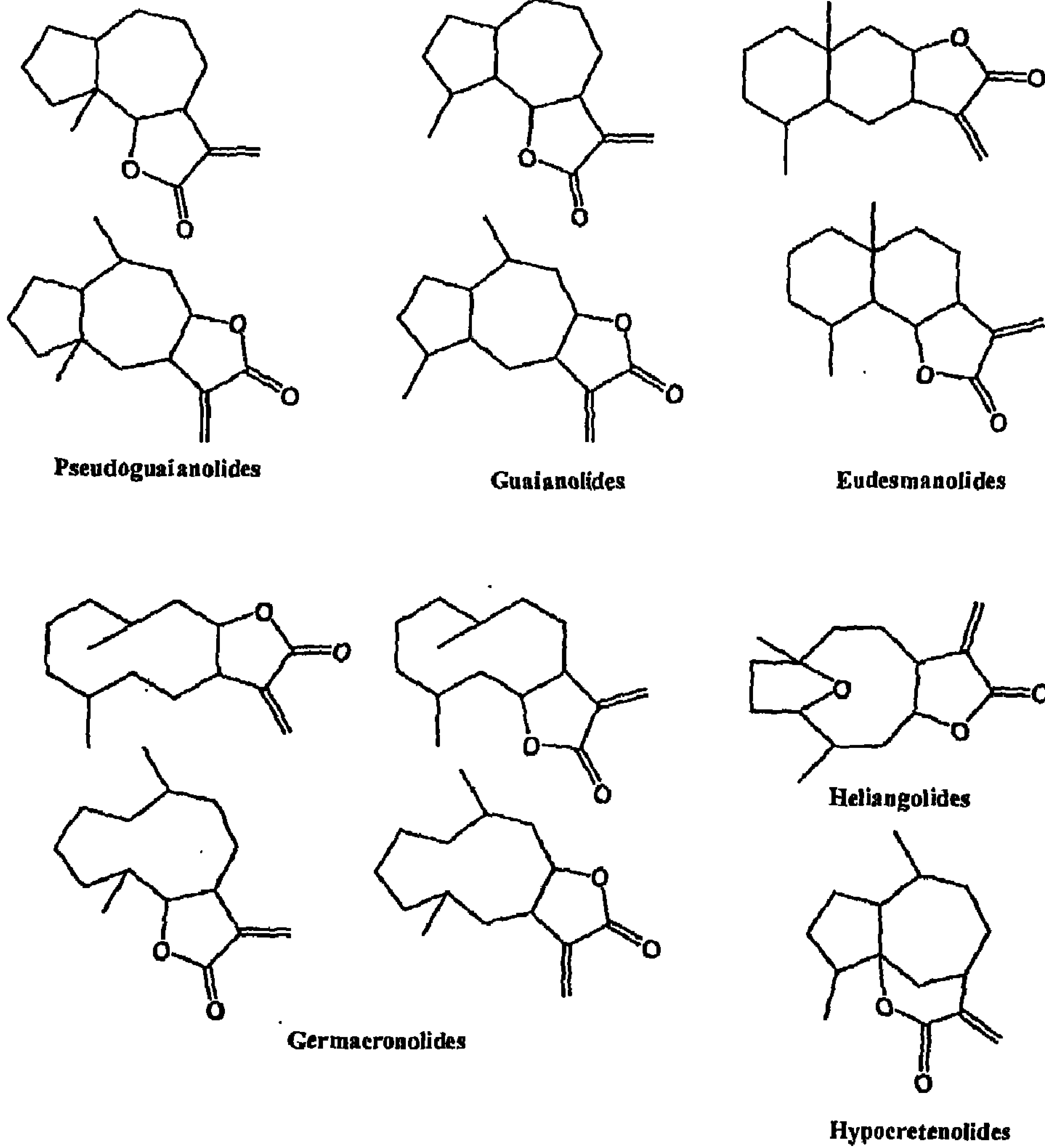
تعتبر السسكيوتربينات المحتوية على اللاكتون أحد أقسام السسكيوتربينات عديدة الحلقات، لكن نظراً للأهمية البيولوجية الكبيرة لهذه المجموعة ونظراً لإحتوائها على حلقة اللاكتون المميزة ، وأيضا لوجودها فى النباتات ذات الأهمية الطبية سوف نتكلم عنها بشئ من التفصيل هنا.

السسكيوتربينات اللاكتونية هى مجموعة كبيرة من المركبات الفعالة بيولوجياً والموجود فى العديد من النباتات من عائلات مختلفة وإن كانت تتركز فى العائلة المركبة Asteraceae. تم التعرف على ما يزيد عن 3000 مركب حتى الأن.

يوجد تحت هذه المجموعة عدد من الأقسام وهى pseudoguainolides و guaianaolides و germanocarnolides و eudesmonaolides و heliangolides وhyptocretenolides (شكل 3–18) ، وتمتاز هذه المجماميع بإحتوائها على حلقة اللاكتون الخماسية والمقطع olides يعنى مجموعة لاكتون. وجد أنه فى الغالب أن كل نوع نباتى يحتوى على نوع واحد من هذه المركبات. كما وجد أن هذه المركبات تتركز فى الأوراق وفى رؤوس الأزهار ، وتتراوح نسبها بين 0.01 إلى 8 % من وزن النبات الجاف.

أهم خاصية لهذه المركبات هى إحتوائها على حلقة الجاما لاكتون γ- ring lactone والتى تحتوى غالبا على مجموعة الفا ميثلين α- methylene group . لذلك وجود مجموعة α,β-unsaturated lactoneهامة جداً للفاعلية البيولوجية لهذه المركبات حيث أنها تعمل كجوهر محب للشحن الموجبة وتعمل على ألكلة البروتين خاصة المحتوى على مجاميع الثيول SH فتعمل على تثبيط بعض الإنزيمات الهامة فى الخلية. على الجانب الأخر عملية الكلة البروتين هى السبب فى الحساسية والسمية الخلوية التى تحدثها مركبات السسكيوتربينات المحتوية على α,β-unsaturated lactone . ثم أن هذه المركبات تحتوى على مجاميع أخرى مثل وجود مجاميع الهيدروكسيل و الإسترات و حلقات الإبوكسيد epoxide rings .عدد

قليل من السسكيوتربينات لاكتون توجد فى صورة جليكوسيدات والبعض منها يحتوى على ذرات هالوجين وكبريت.



شكل 3-18. الهياكل الأساسية لأقسام السسكيوتربينات اللاكتونية sesquiterpene lactone.

تكسب مركبات السسكيوتربينات لاكتون النباتات التى تحتوها الطعم المر خاصة نباتات العائلة المركبة لذا فإن بعض هذه المركبات تعمل كمانعات للتغذية ضد الحشرات ، كما أن لهذه المركبات تأثير مضاد للإلتهابات. من

أشـهر النباتـات التـى تحتـوى هذه المركبـات نبات الكاموميل chamomile أو *Matricaria recutita* والذى يعتبـر مـن أشـهر النباتـات الطبيـة. وجـد أن لمركـب parthenolide (شـكل 3–19) والموجـود فـى نبـات الينسـون *Tanacetum parthenium* وغيرهـا مـن النباتـات تـأثير مضـاد للصـداع النصـفى حيث يحدث ذلك من خـلال منـع تجمـع الصـفائح الدمويـة وإفراز مـادة السيروتونين serotonin .

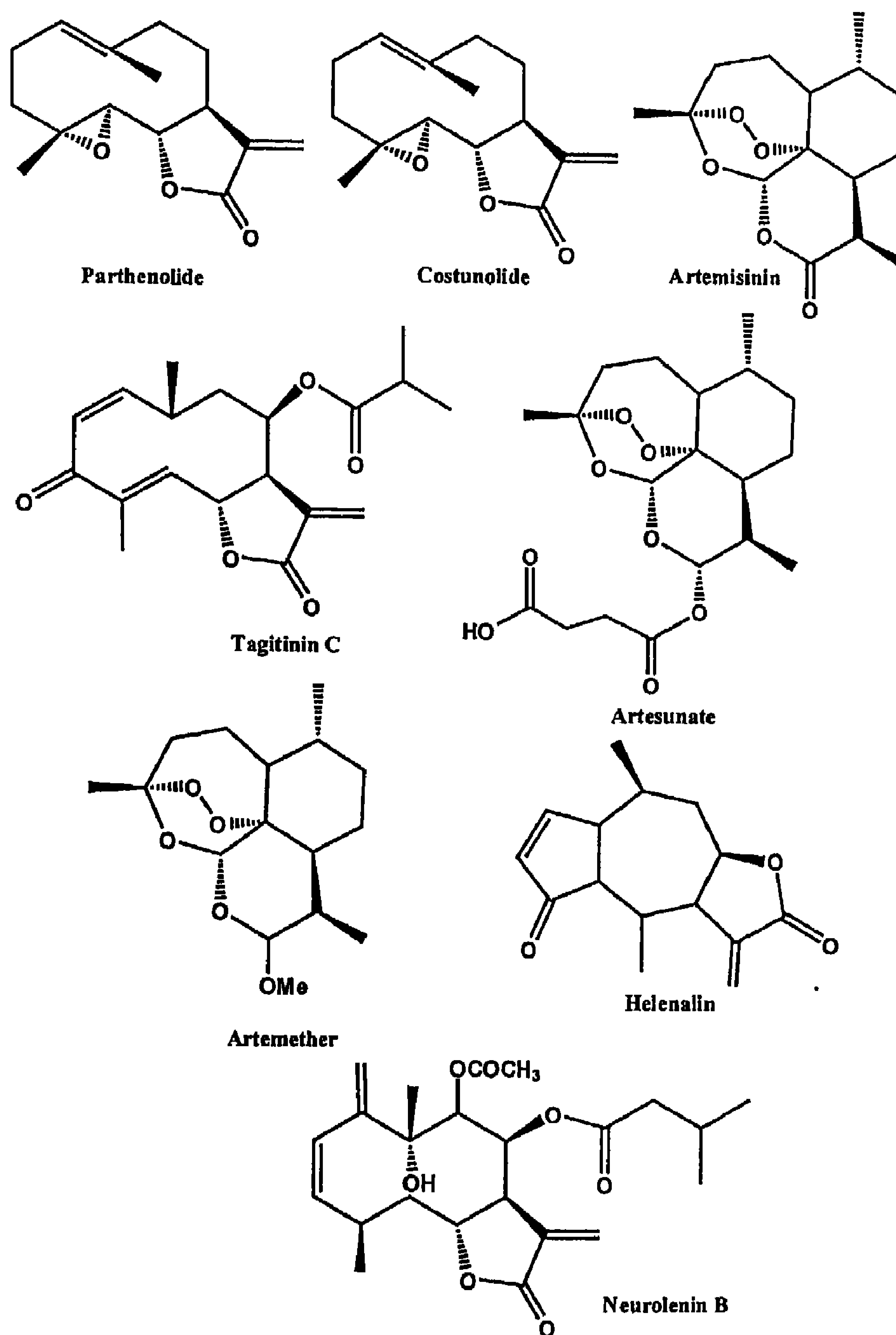
مركـب artemisinin واحد من المركبات الواعدة فى مكافحة الملاريا وهو عبارة عن مركب رباعى الحلقات وبه حلقة لاكتون سداسية وكذا تركيب حلقى فريد هو 1,2,4-trioxane ring ويوجد هذا المركب فى نوع من الشيح هو *Artemisia annua* والذى يستعمل فى الصين منذ قرون لعلاج أنواع من الحمى ومنها الملاريا . كانت نقطة البداية لإكتشاف مركب artemisinin عندما طلب الرئيس الفيتنامى Ho Chi Minh من الحكومة الصينية دواء لعلاج الملاريا حتى يستطيع أن يواجه الجيش الأمريكى فى الغابات الموبؤة بالملاريا أثناء الحرب الأمريكية ضد فيتنام. حيث تم عمل حصر للنباتات الصينية ضد الملاريا ووجد أن مستخلص الإثير لنبات *A. annua* له نشاط عالى ضد الملاريا وذلك سنة 1971م وعليه تم عزل مركب artemisinin فى سبعنيات القرن الماضى، ثم تم تحضير مركبين أخرين وذلك بتعديل تركيب artemisinin وهما artemether و artesunate وهما أكثر فاعلية من المركب الأصلى وهما الأن يستخدمان على نطاق واسع ضد الملاريا مع بعض العقـاقير الأخـرى مثـل مشـتقات quinine وهمـا mefliquine و lumefantrine (شكل 3–19) وهذه الخلائط تؤخر ظهور صفة المقاومة للبلازموديوم *Palsmodium* .

نجاح artemisinin أدى إلى زيادة الطلب عليه والذى لا يمكن تغطيته عن طريق إستخلاص المركب من نبات *A. annua* والذى يمثل المركب فيه من0.01 إلى1.5 %. وفى محاولة لإيجاد حل لهذه المشكلة فى البلاد الموبوءة بالملاريا فإن عمليات التربية للنبات بالطرق التى تزيد من تركيز artemisinin أو استخدام البيوتكنولوجى فى إنتاج المركب البادئ precursor وهو مركب artemisic acid وذلك عن طريق نقل الجين إلى النبات.

بالإضافة إلى ما سبق فإن لمركبات السسكيوتربينات لاكتون تأثيرات بيولوجية هامة مثل مثل التأثير المضاد للسرطان لبعض المركبات مثل costunolide و parthenolide و helenalin و artemisinin (شكل 3-19). كما أنها لها تأثيرات مضادة للإلتهابات كما فى مركبات costunolide و parthenolide و helenalin ومضاد للملاريا كما لمركبات artemisinin و tagitinin C و neurolenin B وغيرها. والتأثيرات المضادة للفيروسات مثل فيروس الكبد الوبائى بى hepatitis B virus (HBV)كما لمركبات artemisinin و artesunate. هذا بالإضافة إلى التأثيرات الأخرى كالمضادة للفطريات والبكتيريا والقواقع والحشائش.

6. الدايتربينات أو التربينات الثنائية Diterpenes

الدايتربينات هى مجموعة متنوعة من المركبات والتى تحتوى على أربع وحدات أيزوبرين و20 ذرة كربون فى هياكلها الأساسية. تخلق هذه المركبات بإتحاد جزئ واحد من dimethylallyl diphosphate (DMAPP) مع ثلاث جزيئات من(IPP) isopentenyl diphosphate لتعطى مركب geranylgernayl diphosphate (GGPP) . هذا المركب يحدث له العديد من التغيرات والتحورات الكيميائية مشتملة على التحلق أى تكوين



شكل 3–19. بعض مركبات السسكيوتربينات لاكتون والتى لها أدوار بيولوجية مميزة.

الحلقات والأكسدة وإعادة التنظيم لتنتج عنه مجموعة كبيرة من أقسام مركبات الدايتربينات. مركبات الدايتربينات بصفة عامة مرتفعة فى درجة غليانها لذلك فهى ليست من المكونات الرئيسية للزيوت الطيارة لكن توجد فى المواد الراتنجية التى تفرزها الصنوبريات. يتنوع التركيب الكيماوى لمركبات الدايتربينات تنوعاً كبيراً أى أنه يوجد عدد كبير من أقسام هذه المركبات. تتواجد هذه النباتات بصفة رئيسية فى النباتات وأن كانت أيضا موجودة فى الفطريات وغيرها من الكائنات الحية الأخرى.

الدايتربينات تنقسم إلى عدد من الأقسام على حسب عدد الحلقات المتكونة منها ثم تنقسم بعد ذلك إلى تحت أقسام أخرى على اساس مكان إرتباط الذرات ببعضها لتكوين الحلقات وطبيعة التحورات أو التغييرات الكيميائية التى تحدث بها وهذه الأقسام هى :

أ- الدايتربينات غير الحلقية Acyclic diterpenes

يتبع هذا القسم مجموعة phytanes كما هو موضح فى شكل 3-20.

ب- الدايتربينات أحادية الحلقية Monocyclic diterpenes

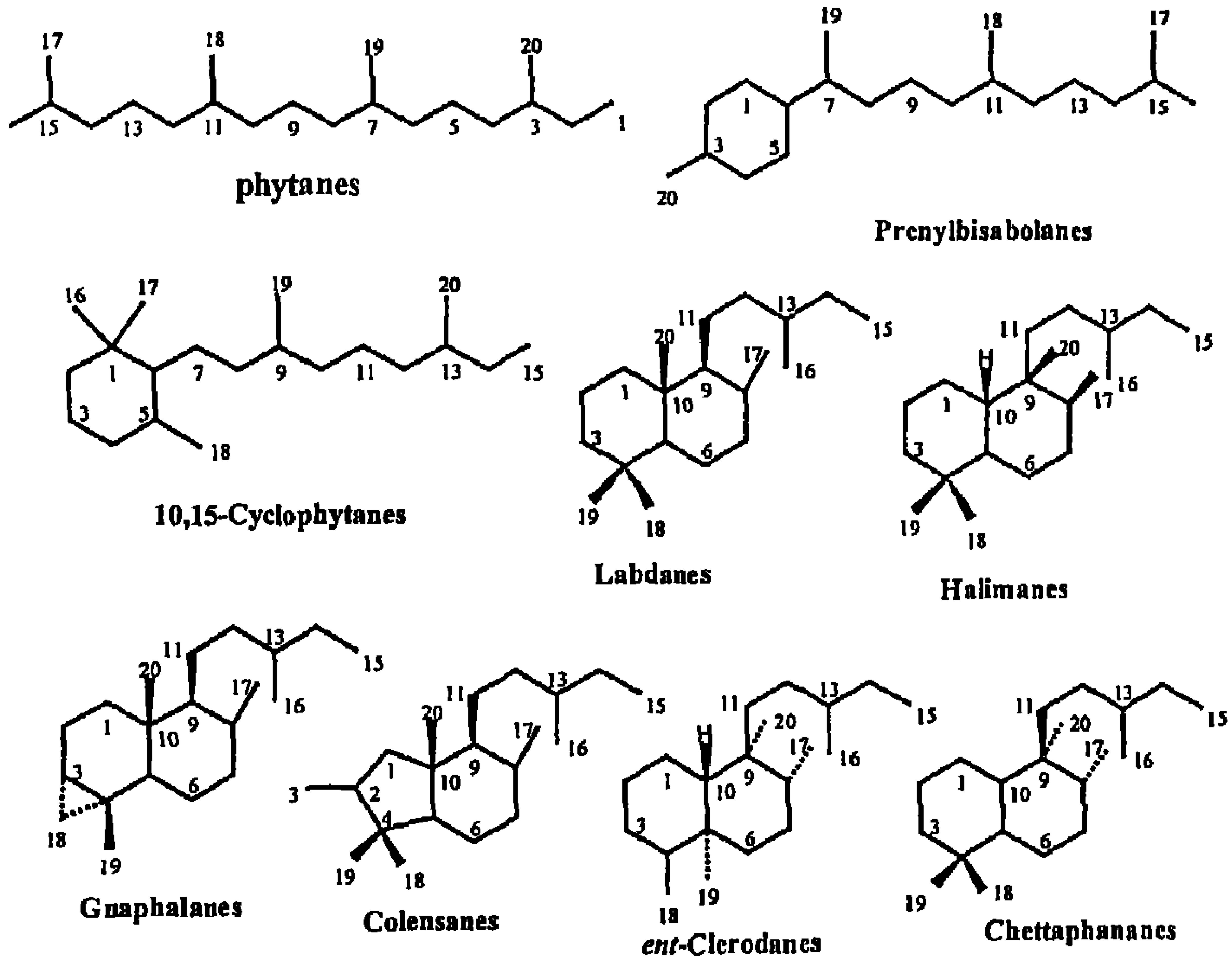
يقع تحت هذا القسم مجموعتان مثل prenylbisabolanes و10,15-cyclophytanes.

جـ- الدايتربينات ثنائية الحلقة bicyclic diterpenes

يمثل هذا القسم عدد من المجموعات وهى labdanes و *ent*-clerodanes و chettaphananes و halimanes و gnaphalanes و colensanes (شكل 3-20).

ء- الدايتربينات ثلاثية الحلقات Tricyclic diterpenes

يمثل هذا القسم عدد من المجموعات وهى fujinanes و pimaranes و rosanes و abietanes و totaranes و isocopalanes و cassanes (شكل 3-21).



شكل 3-20. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتربينات غير الحلقية وأحادية الحلقة وثنائية الحلقات .

هـ- الدايتربينات رباعية وخماسية الحلقات Tetracyclic diterpenes

هـذا القسـم يمثـل بعـدد مـن المجـاميع وهـى: gibberellanes و andromedane و kauranes و beyeranes و atisanes و

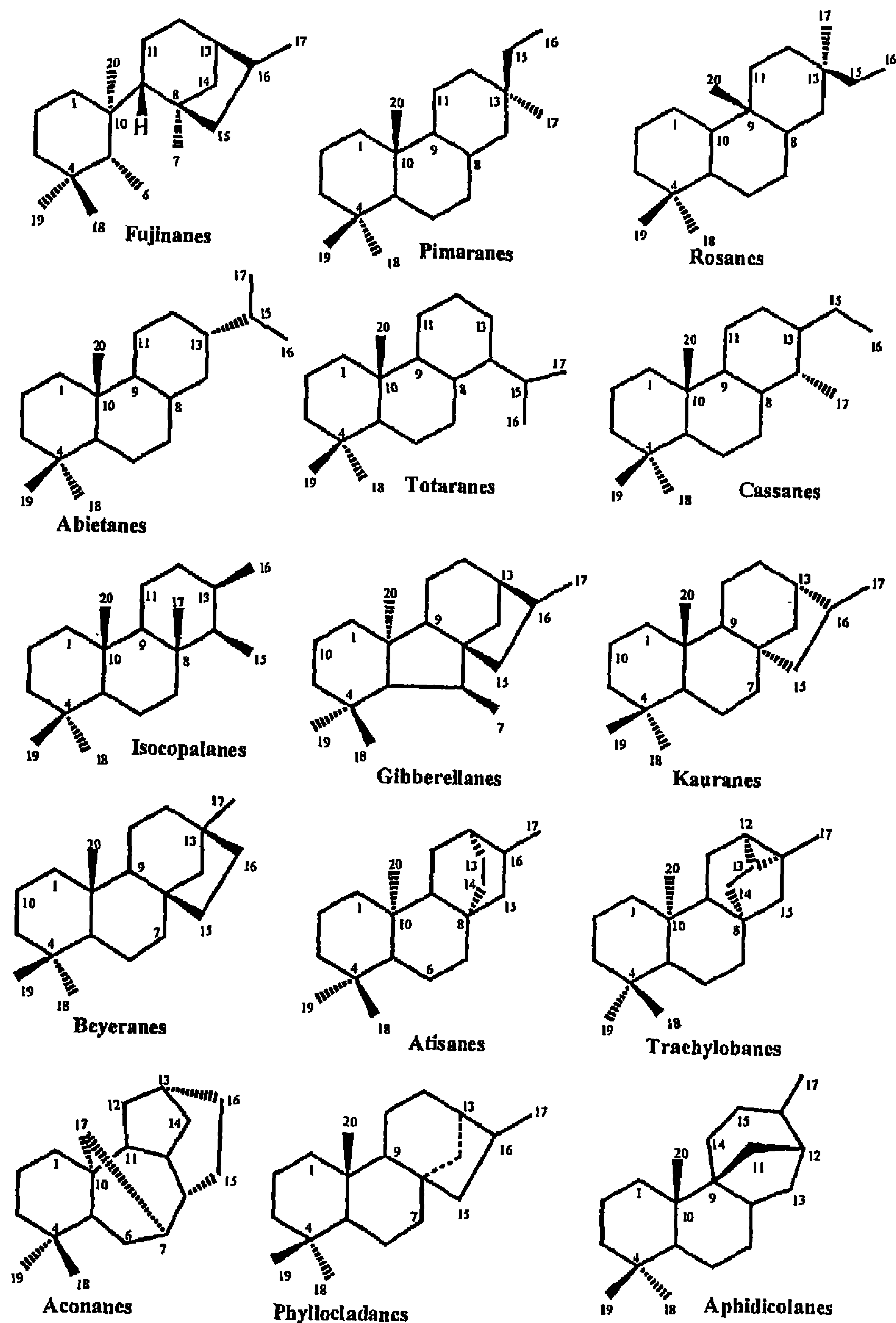
Phyllocladanes و aphidicolanes و aconane و trachylobanes (شكل 3-21).

و- الدايتربينات كبيرة الحلقات Macrocyclic diterpenes

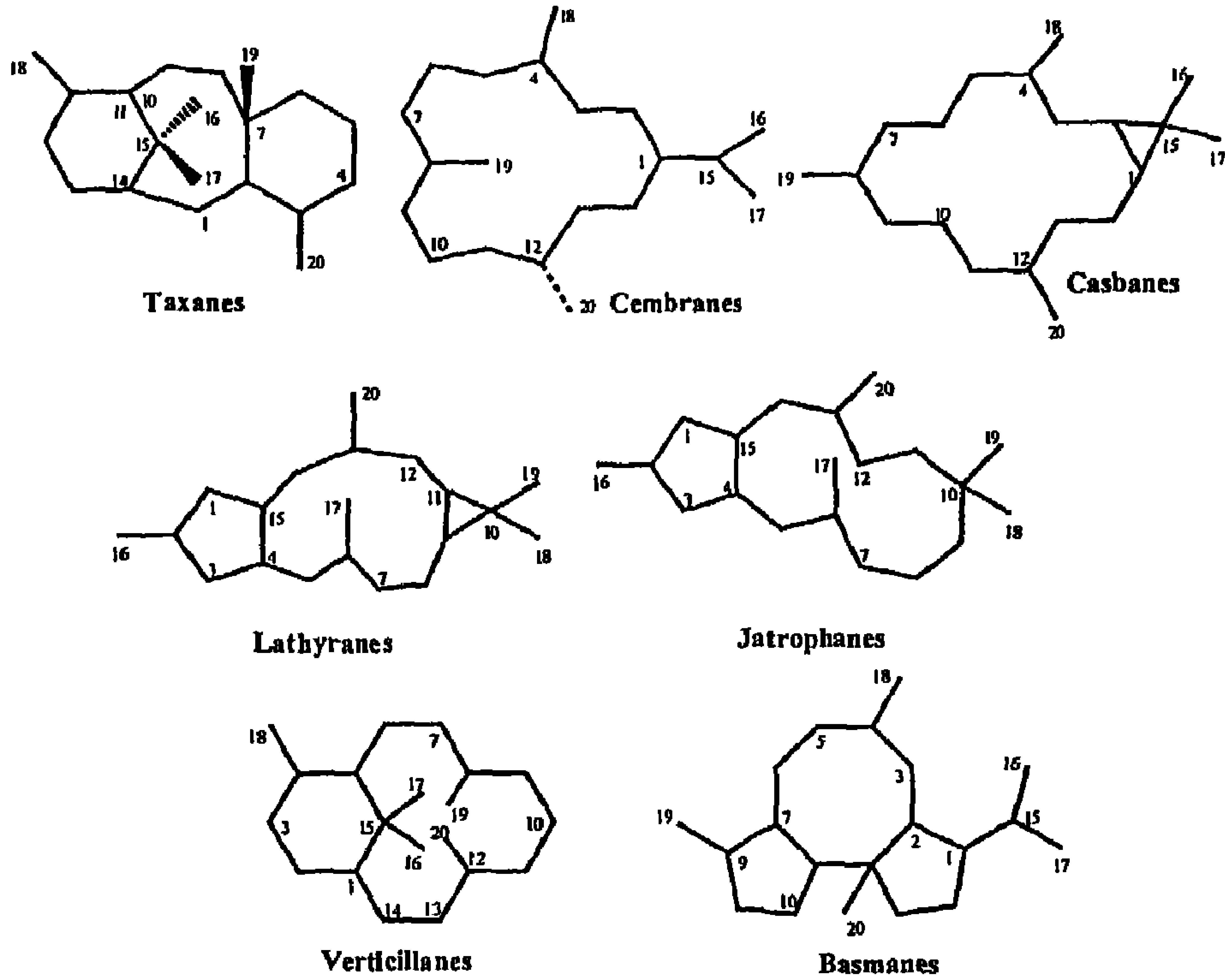
من المجاميع التى تتبع هذه المجموعة مثل taxanes و cembranes و casbanes و basmanes و jatrophanes و lathyranes و verticillanes (شكل 3-22).

للدايتربينات تأثيرات فسيولوجية وإستعمالات طبية مختلفة. فمن الدايتربينات ذات الحلقات المفتوحة نجد مركب الفيتول phytol (شكل 3-23) و الذى يكون الجزء غير القطبى أو السلسلة الجانبية فى جزئ الكلورفيل chlorophyll a. وأيضا يستخدم فى تحضير فيتامين E و فيتامين K1 . ومن المركبات وحيدة الحلقة التى تتبع هذه المجموعة فيتامين A أو retinol .

الجبريللينات gibberellins هى دايتربينات رباعية الحلقات وهى عائلة من المركبات تزيد عن 130 مركباً وأهم هذه المركبات هو الجبريللين A1 أو gibberellin A1 وهو يعمل كهرمون نباتى والمسئول عن إستطالة الساق وأكثر المركبات شيوعاً هو حمض الجبريلليك gibberellic acid ، ومن ضمن التأثيرات الفسيولوجية للجبريللينات نمو الساق وتكوين الأزهار وإنبات البذور ونمو الثمار. مركبات الدايتربينات مثل abietic acid و levopimaric acid (شكل 3-23) هى من مكونات الراتنج وهى تعمل كمواد دفاعية ضد الكائنات الأكلة للأعشاب وكذلك فهى مضادة للفطريات. تتواجد هذه المركبات فى الجزء المسمى rosin وهو الجزء المتبقى من الراتنج بعد المعاملة الحرارية والتخلص من المركبات الطيارة وهو يدخل فى صناعات الطلاء والورنيش.



شكل 3-21. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتربينات عديدة الحلقات.

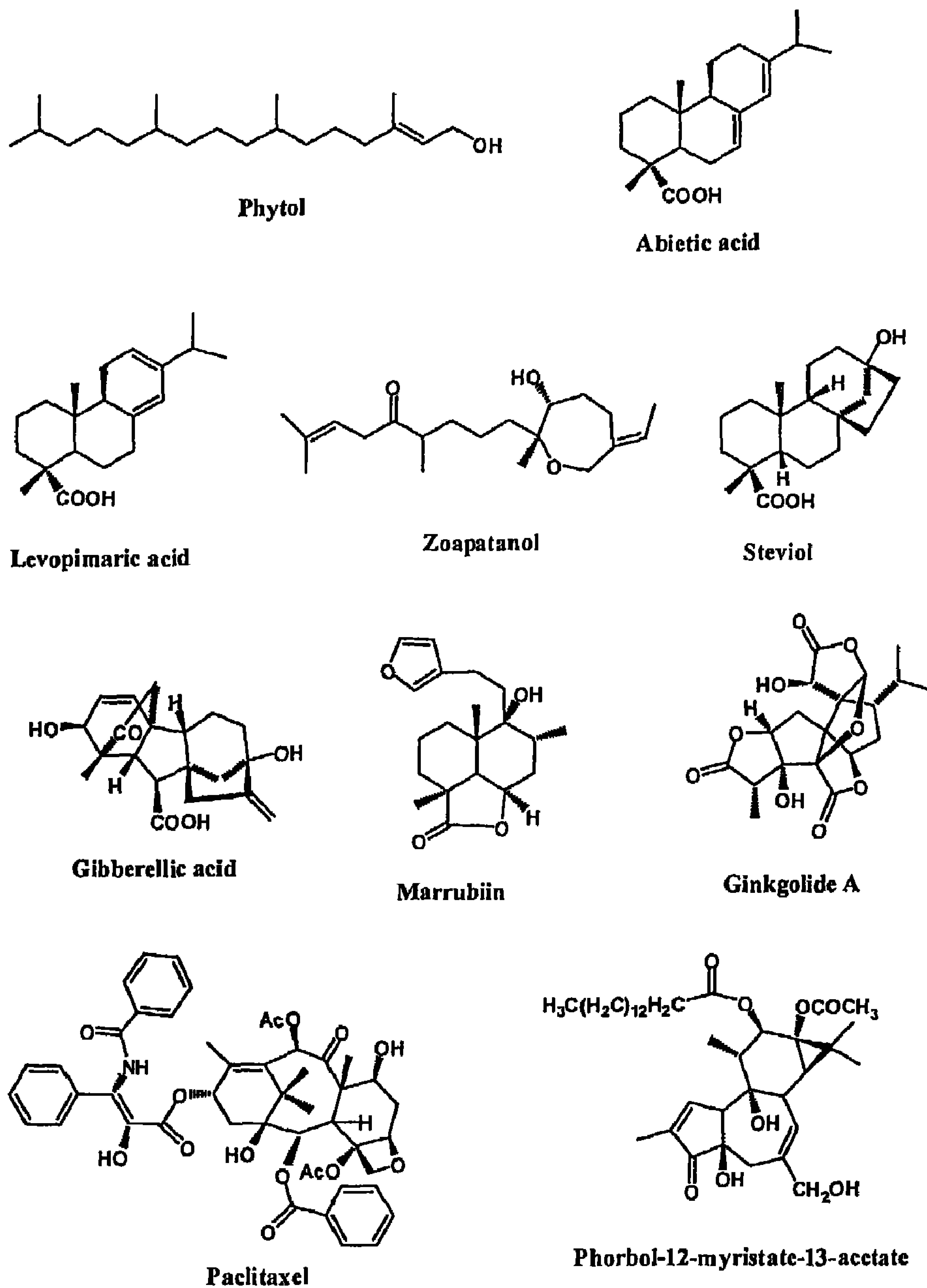


شكل **3-22**. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتربينات كبيرة الحلقات.

مركب steviol والذى يوجد فى أوراق نبات *Stevia rebaudiana* وهو مركب لا يحتوى على الجلوكوز ولكن عند إستبدال ذرة الهيدروجين فى مجموعة الهيدروكسيل بوحدة جلوكوز وذرة الهيدروجين فى مجموعة الكربوكسيل بوحدتين من السكريات (جلوكوز ورامنوز) فإن المركب الناتج هو stevioside وهو مركب يستخدم فى العديد من البلدان كمادة للتحلية خاصة فى المنتجات منخفضة السعرات الحرارية ، حيث وجد درجة حلاوته أكثر من 40–300 مرة من السكروز. مركب zoapatanol والذى يعزل من النبات المكسيكى *Montanoa tomentosa* والذى يستخدم فى عمليات الإجهاض. بعض المركبات التى تتبع clerodanes والمعزولة من نباتات *Ajuga* و *Salvia* و *Teucrium* لها خصائص إبادية حشرية. أما مركب marrubiin فهو مركب

لاكتونى أى يحتوى على حلقة لاكتون يعزل من نبات *Marrubium vulgare* والذى يستخدم كمحفز لإفراز الصفراء ويعالج مشاكل الجهاز الهضمى والمرارة. مركب phorbol-12-myrisatate-13- (PMA) acetate (شكل 3–23) والذى يوجد فى نبات *Croton tiglium* هو من المركبات التى تحفز الأورام ويستخدم فى الأبحاث كنموذج للمواد المسرطنة. مركبات ginkgolides وهى عبارة عن مركبات دايتربينات عالية الأكسدة والتى تحتوى على ثلاث مجاميع لاكتون وهى المواد الفعالة فى النبات الطبى المشهور *Ginkagoo biloba* والذى يزرع فى كوريا والولايات المتحدة الأمريكية وفرنسا للإستعمال الطبى ضد أمراض الأوعية الدموية وأمراض الخرف والعته ومن أهم المركبات فى هذه المجموعة مركب ginkgolide A .

مركب palitaxel هو عبارة عن مركب دايتربينى يحتوى على مجموعة N-benzoylphenlisoserinoyl على السلسلة الجانبية والمشتقة من 2 جزئ من حمض phenylalanine . مركب palitaxel (شكل 3-23) تم عزله أولاً من قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* بواسطة طريقة العزل المعتمدة على الفاعلية bioassay-directed fractionations فى عام 1966م ، وتم التعرف على التركيب الكيماوى بعد ذلك بخمس سنوات (1971م). هذا المركب يستخدم لعلاج سرطان الثدى والرحم والرئة وغيرها من أنواع السرطانات. ولإن هذا المركب يتواجد بكميات قليلة فى قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* (0.01–0.02 %) وأن هذه الشجرة بطيئة النمو فكان لابد من البحث عن مصادر أخرى لتعطى كمية كافية من هذا المركب. وعليه فاليوم يتم الحصول على مركب palitaxel من زراعة الأنسجة لبعض أنواع *Taxus* أو حتى بالتحضير من مركبى baccatin III و -10 deacetylbaccatin III واللذان يمكن أن يستخلصا من أوراق نبات *Taxus baccata* والذى ينمو أسرع من *Taxus brevifolia*.



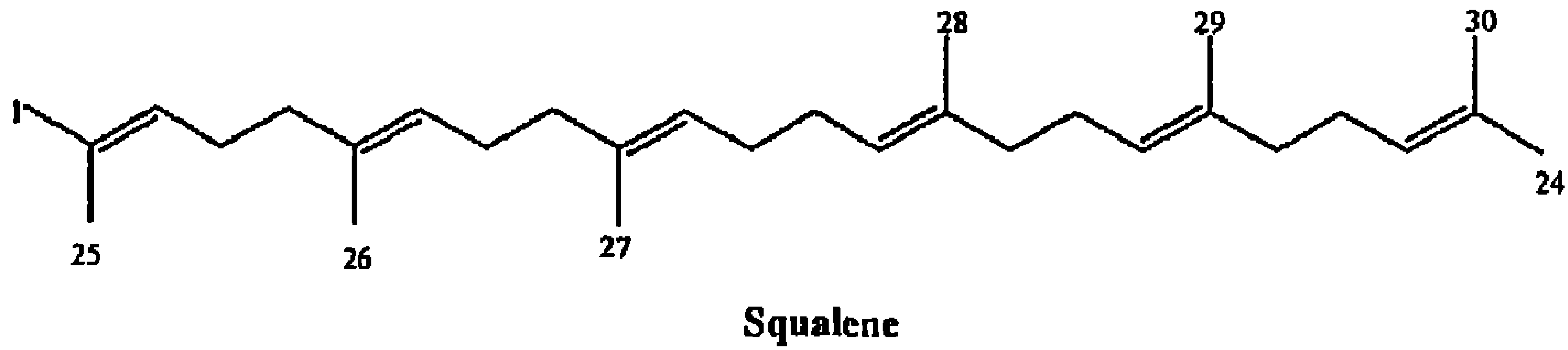
شكل 3-23. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الدايتربينات ذات الأهمية الفسيولوجية والطبية.

7. الترايتربينات أو التربينات الثلاثية Triterpenes

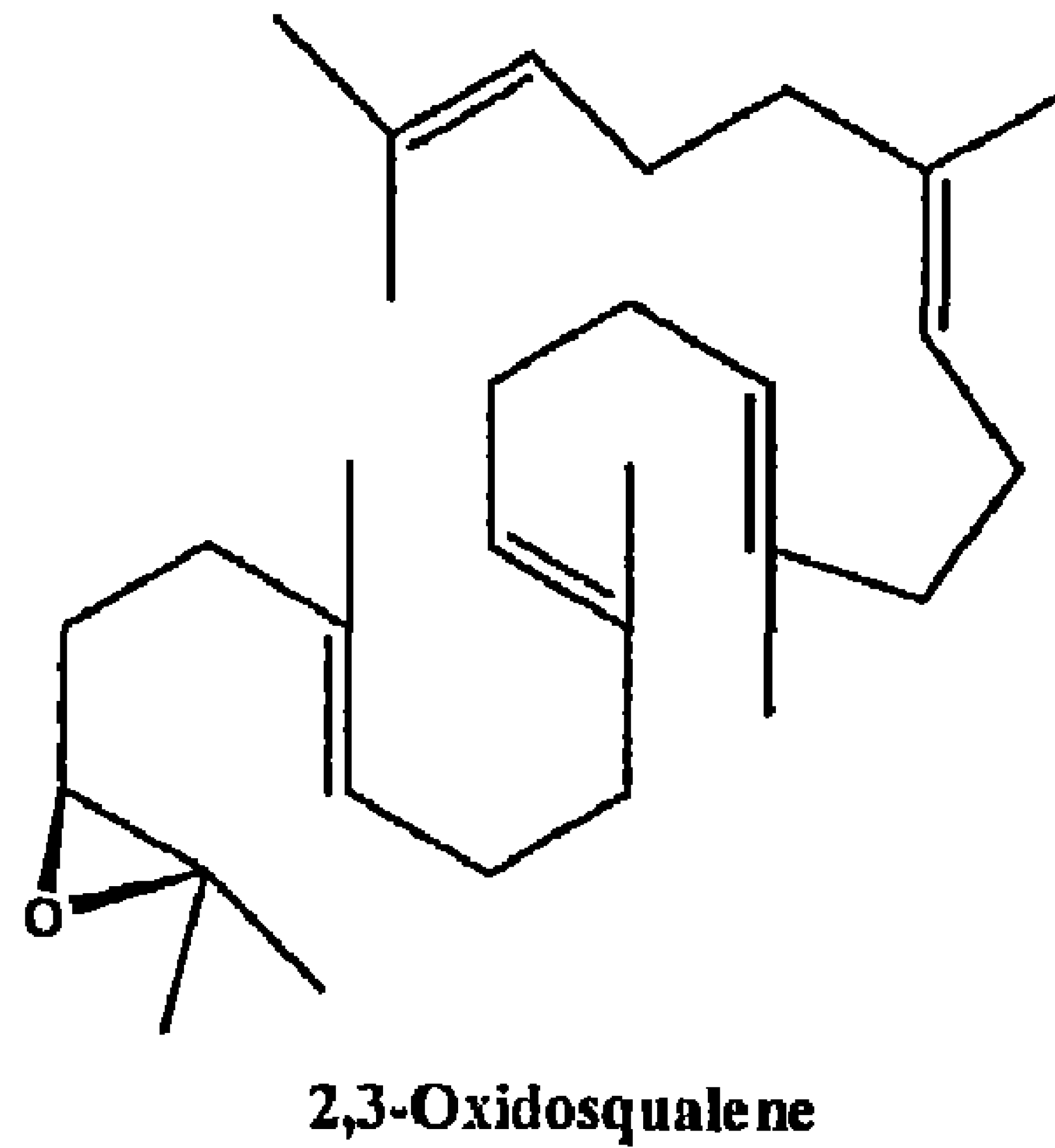
هــى مجموعــة كبيــرة مــن المركبــات الطبيعيــة و التــى تشــمل أيضــا الأستيرويدات أو الستيرويدات steroids و الستيرولات sterols ، كما أنه عند حدوث بعض الإستبدلات على هذه المحموعة ببعض السكريات تعطى مجموعة مركبــات الصــابونينات saponins كمــا تتحــور هــذه المركبــات إلــى الجليكوسيدات القلبية cardiac glycosides. لذلك تحتوى على عدد كبير من المركبات المتنوعة فى التركيب. الترايتربينات هى مركبات تحتوى على هيكلها الرئيسى 30 ذرة كربون وتتكون من ست وحدات من الأيزوبرين. وتخلق هذه المركبات عن طريق مسار حمض الميفالونك من إتحاد جزيئين من farnesyl diphosphate (FPP) بطريقة الذيل–إلى–الذيل أو tail-to-tail لتكون مركب squalene والذى يعتبر حجر الأساس الذى تخلق منه جميع مركبات الترايتربينات. هذا المركب تم عزله أولاً من زيت كبد سمك القرش ثم بعد ذلك وجد فى كبد الفئران والخميرة، وهو موجود فى العديد من الزيوت النباتية مركب squalene (شكل 3–24) يحدث له أكسدة بواسطة إنزيم squalene epoxidase ليعطى مركب 2,3-oxidosqualene . هذا المركب الأخير يحدث له تحلق متبوعا بإعادة التنظيم وإنتقال لمجاميع الميثايل من مواضعها ليعطى عدد من التراكيب الكيماوية المختلفة والتى عادة ما تكون رباعية أو خماسية الحلقة. مركبات الترايتربينات عديمة اللون ولها درجات أنصهار عالية وتنتشر فى الراتنجات النباتية والكيوتين والفلين.

من الناحية الكيميائية تتكون الترايتربينات العادية من عدد من الأقسام والتى تختلف فيما بينها فى عدد الحلقات ونوع الحلقات وتوزيع مجاميع الميثايل على هياكلها البنائية ودرجة الأكسدة والمجموعات الفعالة الموجودة عليها. هذه

المجاميع أو الأقسام هى prostostanes و fusidanes و lanostanes و
cycloartanes و cucurbitanes و dammaranes و



Squalene



2,3-Oxidosqualene

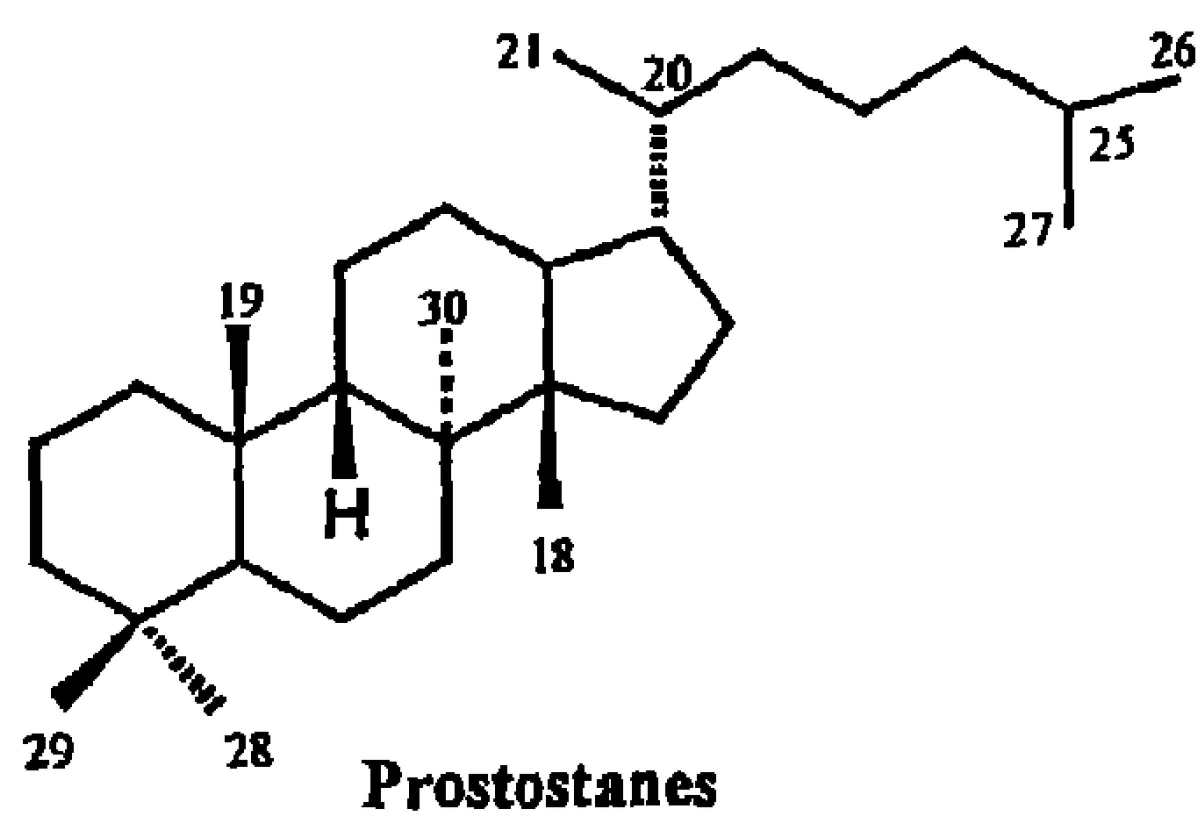
شكل **3-24**. التركيب الكيميائى للمركبات الأساسية لتخليق الترايتربينات.

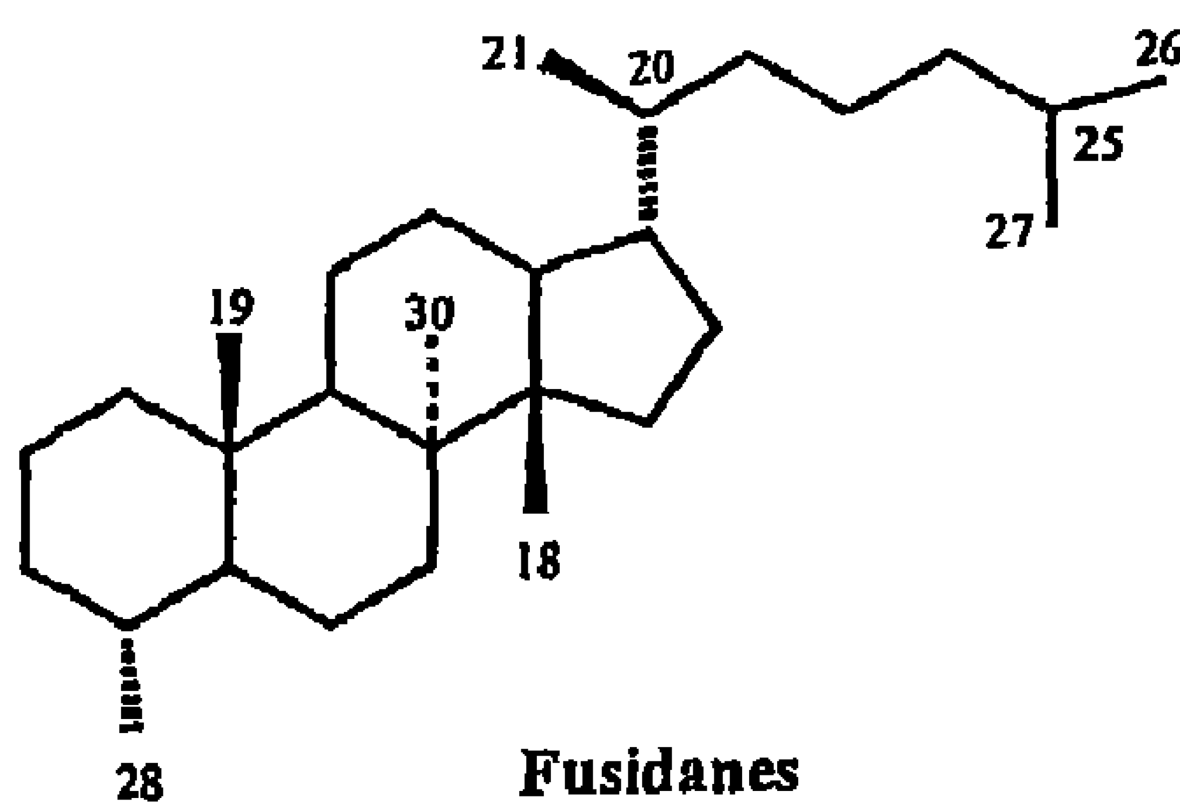
triucallanes و Euphanes و apotrucallanes و
(limonoids) tetranortriterpenoid و quassinoids و
baccharanes و lupanes وoleananes و taraxeranes و
multifloranes و friedelanes و glutinanes و pachysananes
وtaraxatanes و ursanes و baueranes و hopanes و
neohopanes و fernanes و adiananes و filicanes و
arborinanes و stictanes و gammaceranes و serratanes و
onoceranes و polypodanes و malabaricanes و podiodanes

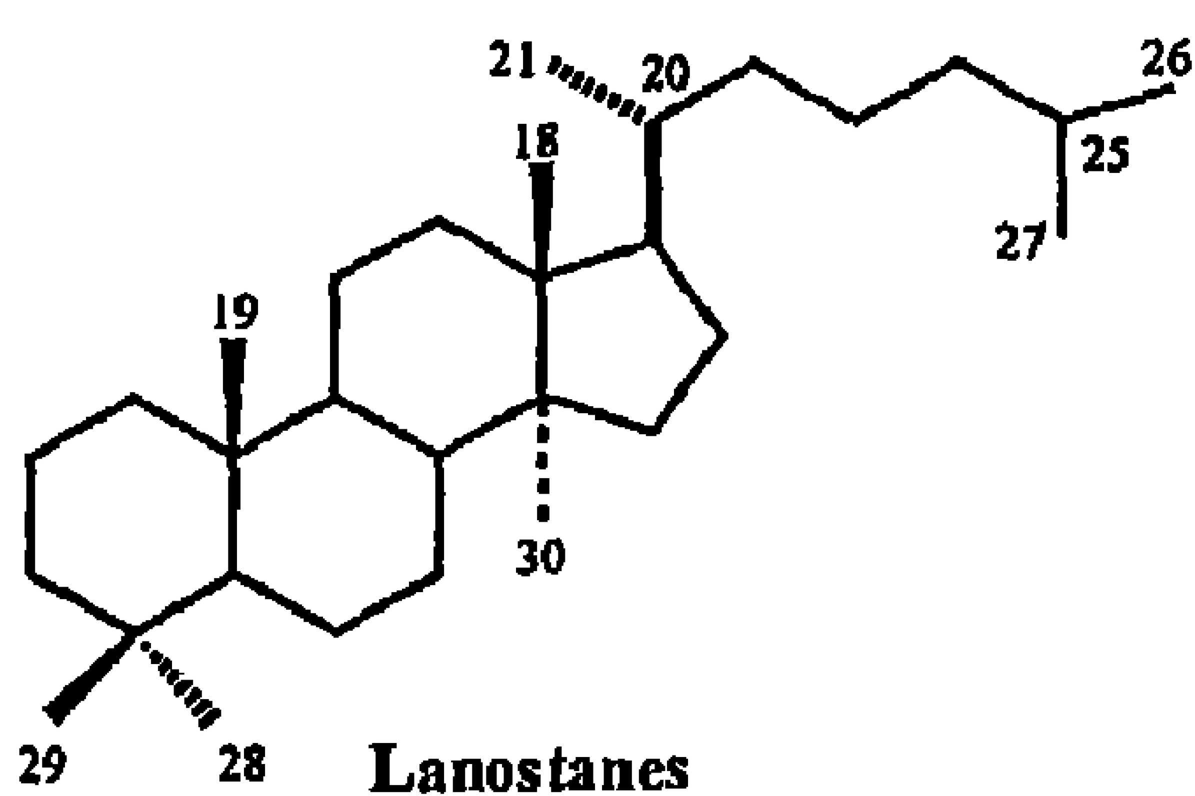
وغيرها من الأقسام الأخرى . التركيب الكيماوى للهياكل الأساسية لهذه الأقسام موضحاً فى الأشكال 3–25 و 3–26 و3–27 و 3–28.

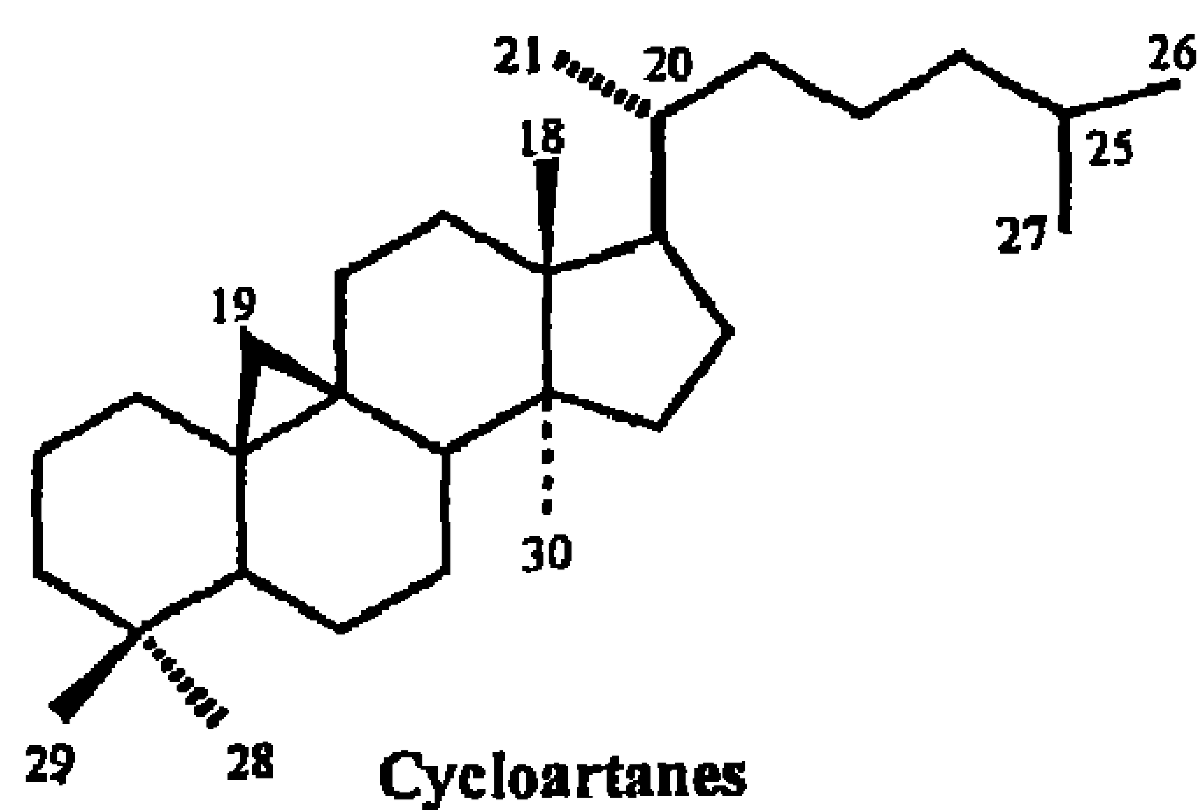
من مركبات الترايتربينات المشهورة مركب lanosterol (شكل 3–29) وهو مكون رئيسى فى دهن الصوف وكذلك موجود فى كريم اللانولين lanolin cream فى صورة إستر. بعض المركبات الأخرى مثل α- and β- amyrins يوجد فى الراتنج وقلف الساق فى العديد من النباتات. من مركبات triterpene lactones مركب abietosprin والذى يحدث له بلورة على سطح قلف شجرة فضة التنوب silver fir أو *Abies alba* ويعطها اللون الأبيض الفضى. حمض glycyrrhetinic هو مركب ترايتربينى يوجد فى العرقسوس وله خصائص علاجية لقرح الجهاز الهضمى peptic ulcers . حديثاً مشتقات betulin من نبات الزان beech tree أظهرت نشاطاً ممتازاً ضد فيروسات نقص المناعة.

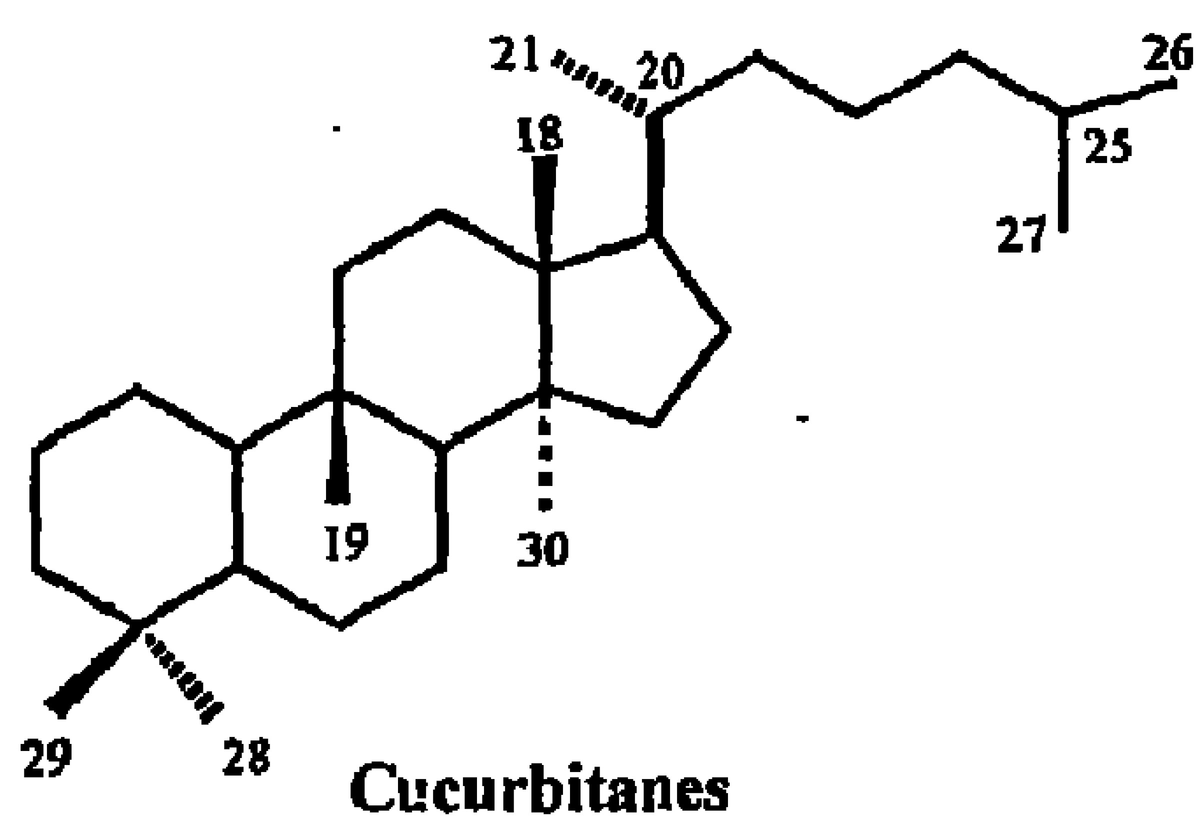
من التريتربينات ذات درجة الأكسدة العالية والتى يحدث فيها فقد لعدد من ذرات الكربون مركب limonin (شكل 3-29) وهو المركب المر فى بذور الليمون والبرتقال الذى يتبع مجموعة tetranortriterpenoids أو limonoids والتى يقع تحتها عدد كبير من المركبات تبتع تحت مجاميع مختلفة ، وعلى الرغم من أن المركب عزل لأول مرة عام 1841م بواسطة العالم Bernay إلا أن التركيب الكيماوى له يتم بصورة كاملة إلا فى عام 1960م لنتيجة للتعاون بين Barton فى بريطانيا و Jeger فى سويسرا وCorey فى الولايات المتحدة الأمريكية. العديد من أفراد مجموعة limonoids تم عزلها والتعرف عليها من أخشاب عائلة الماهوجنى Meliaceae وعائلة Rutaceae . من أهم هذه المركبات مركب azadirachtin والذى يعزل من زيت شجرة النيم والذى له تأثير مانع للتغذية

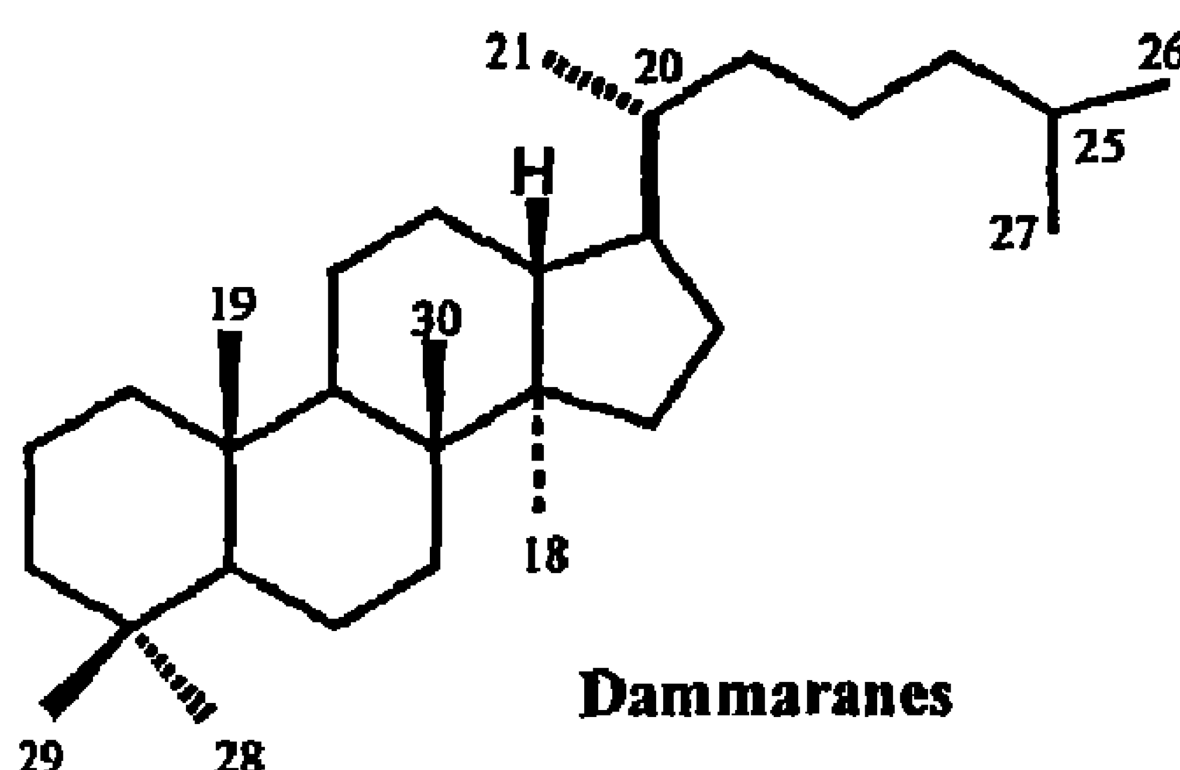


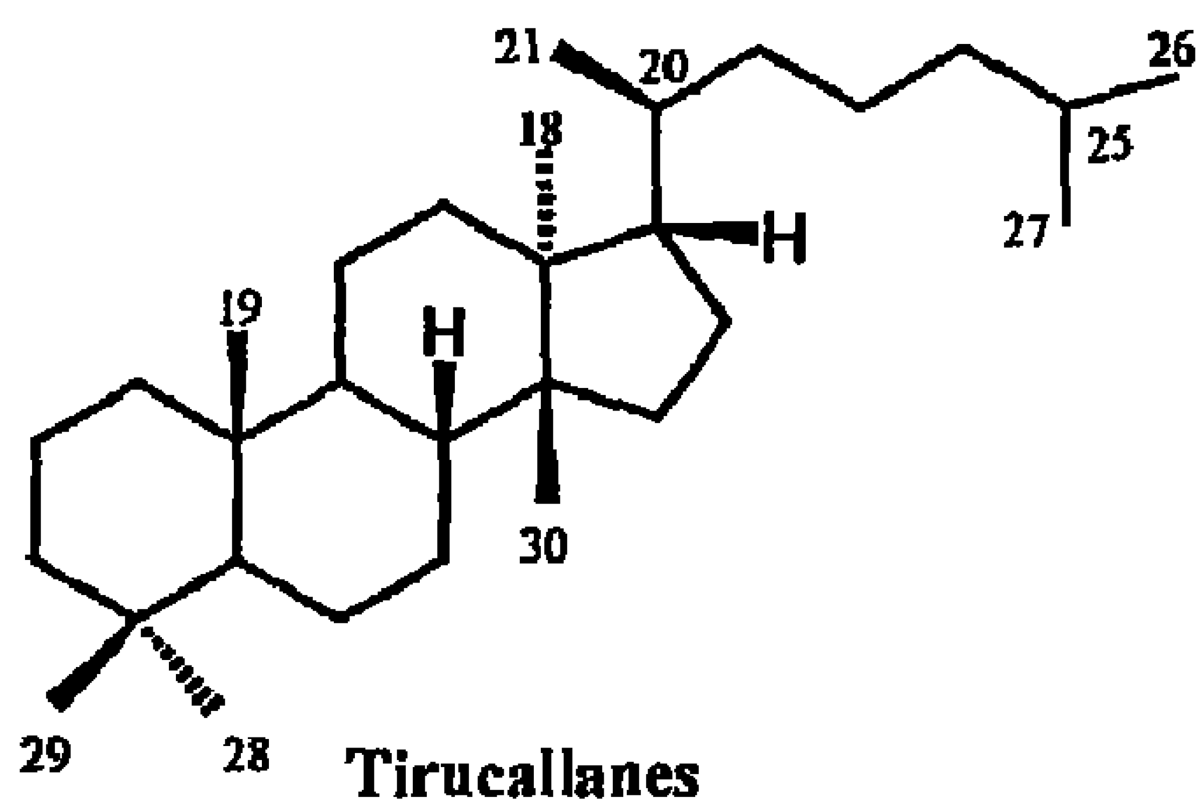


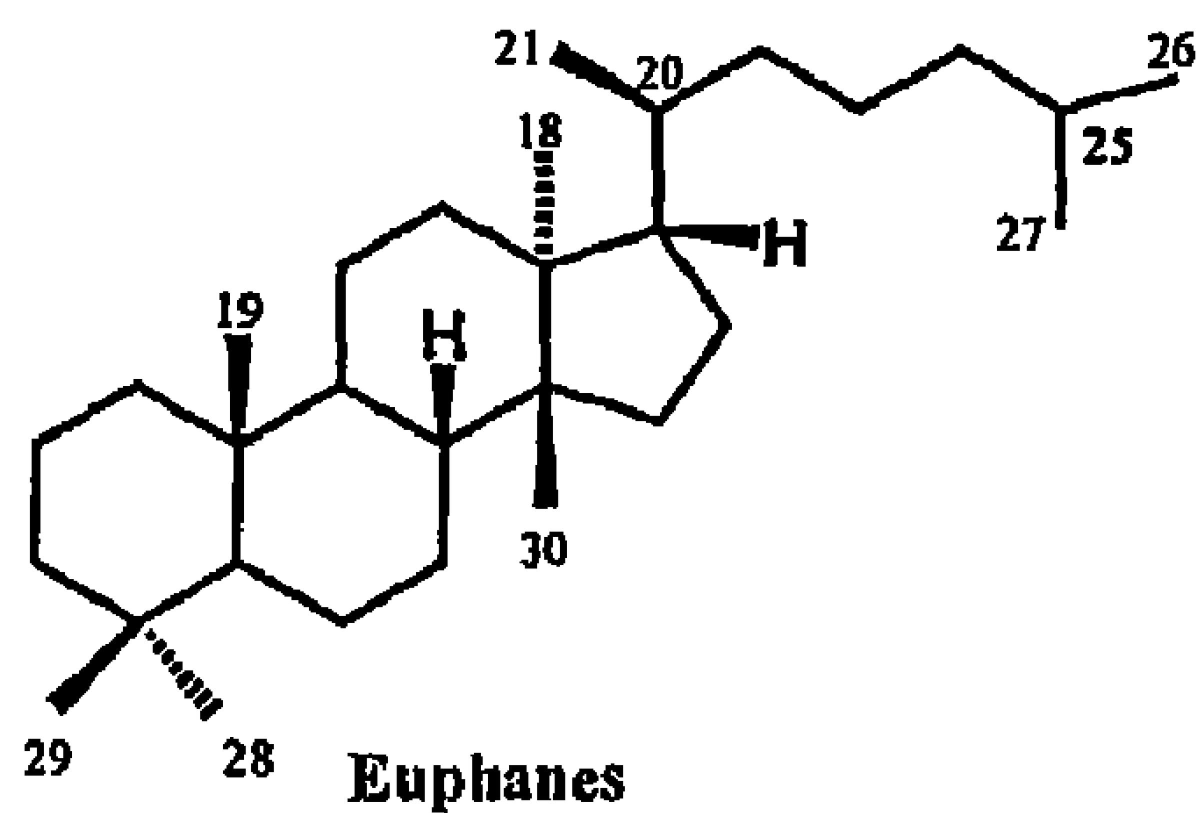




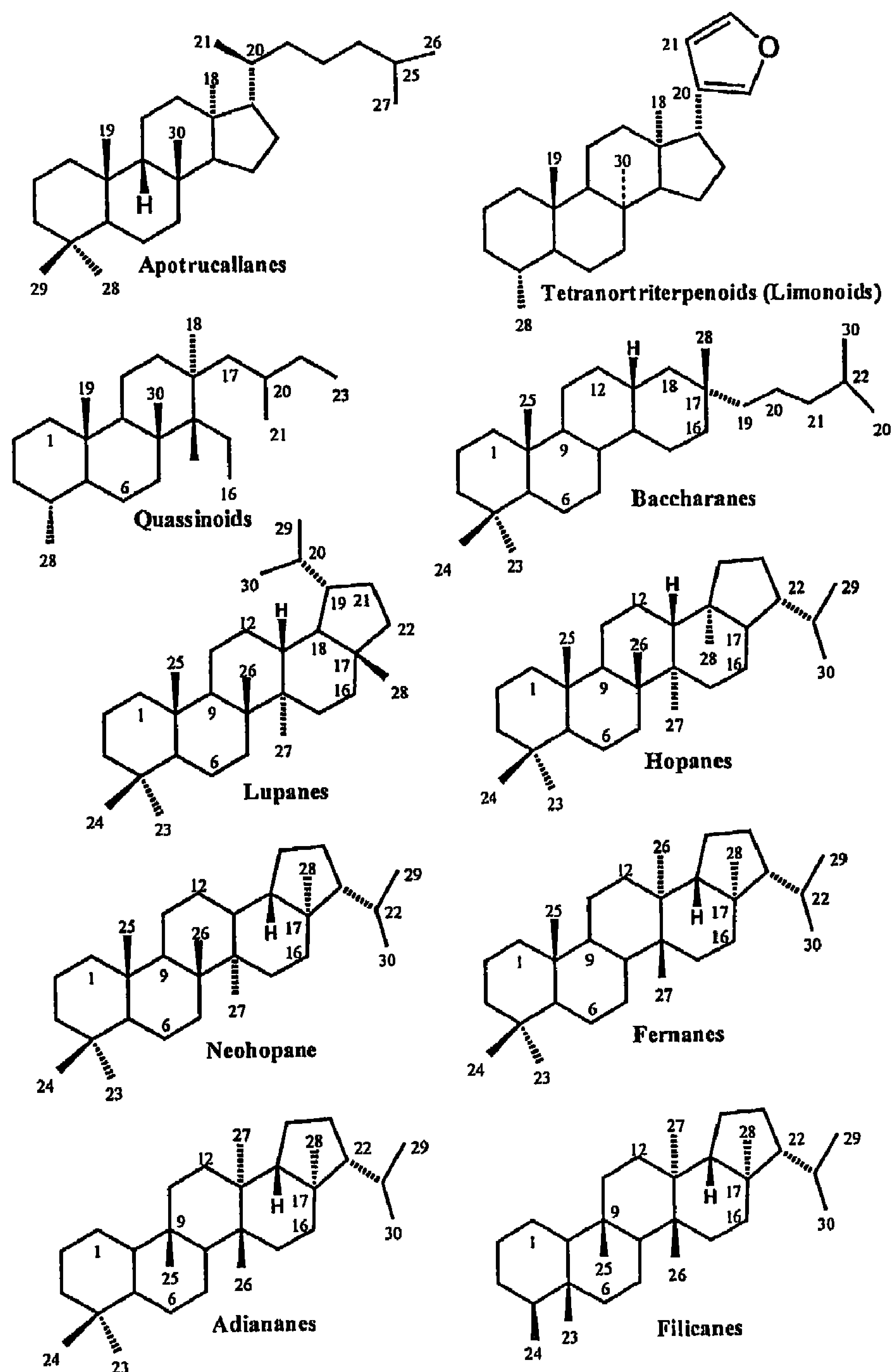




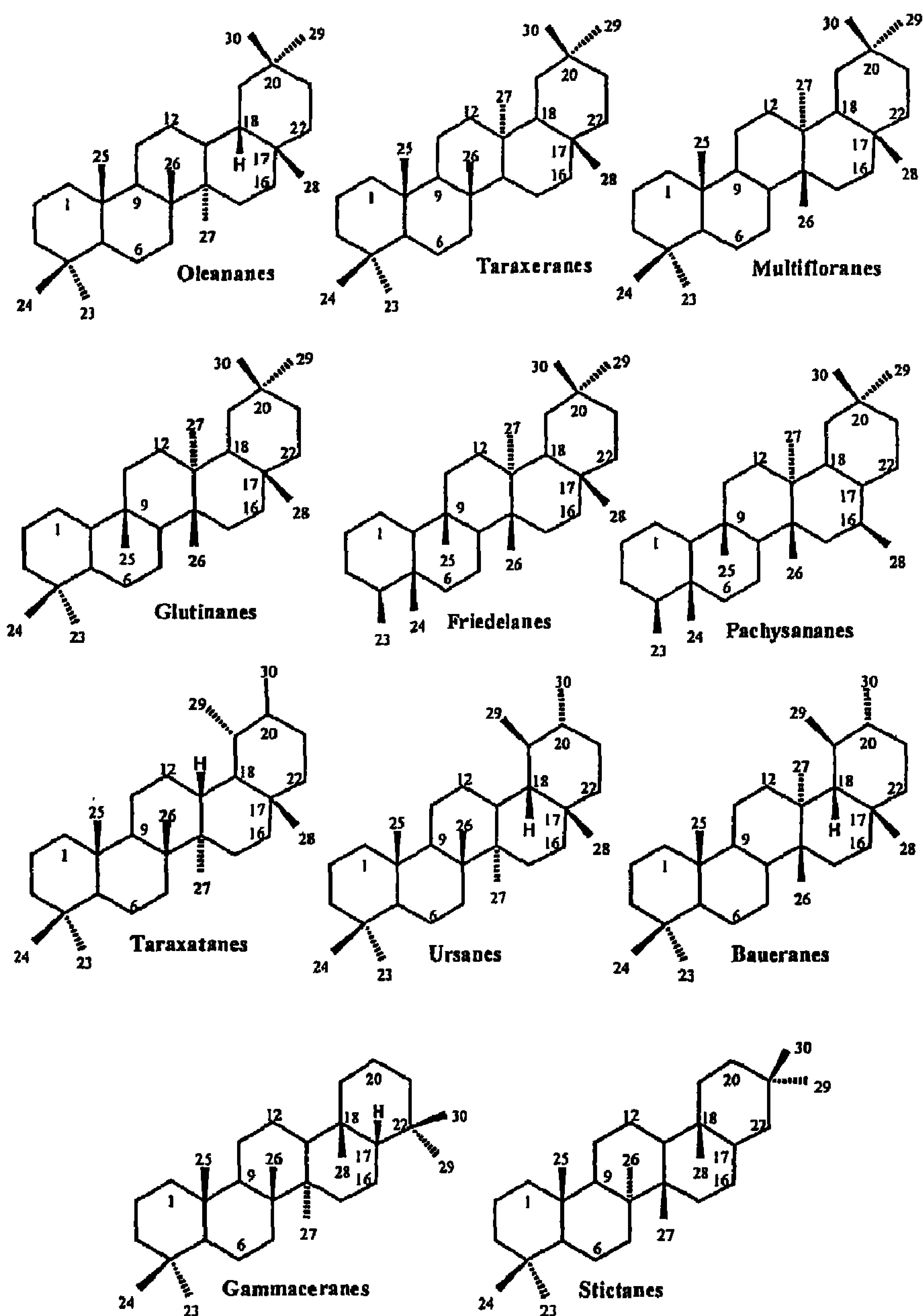




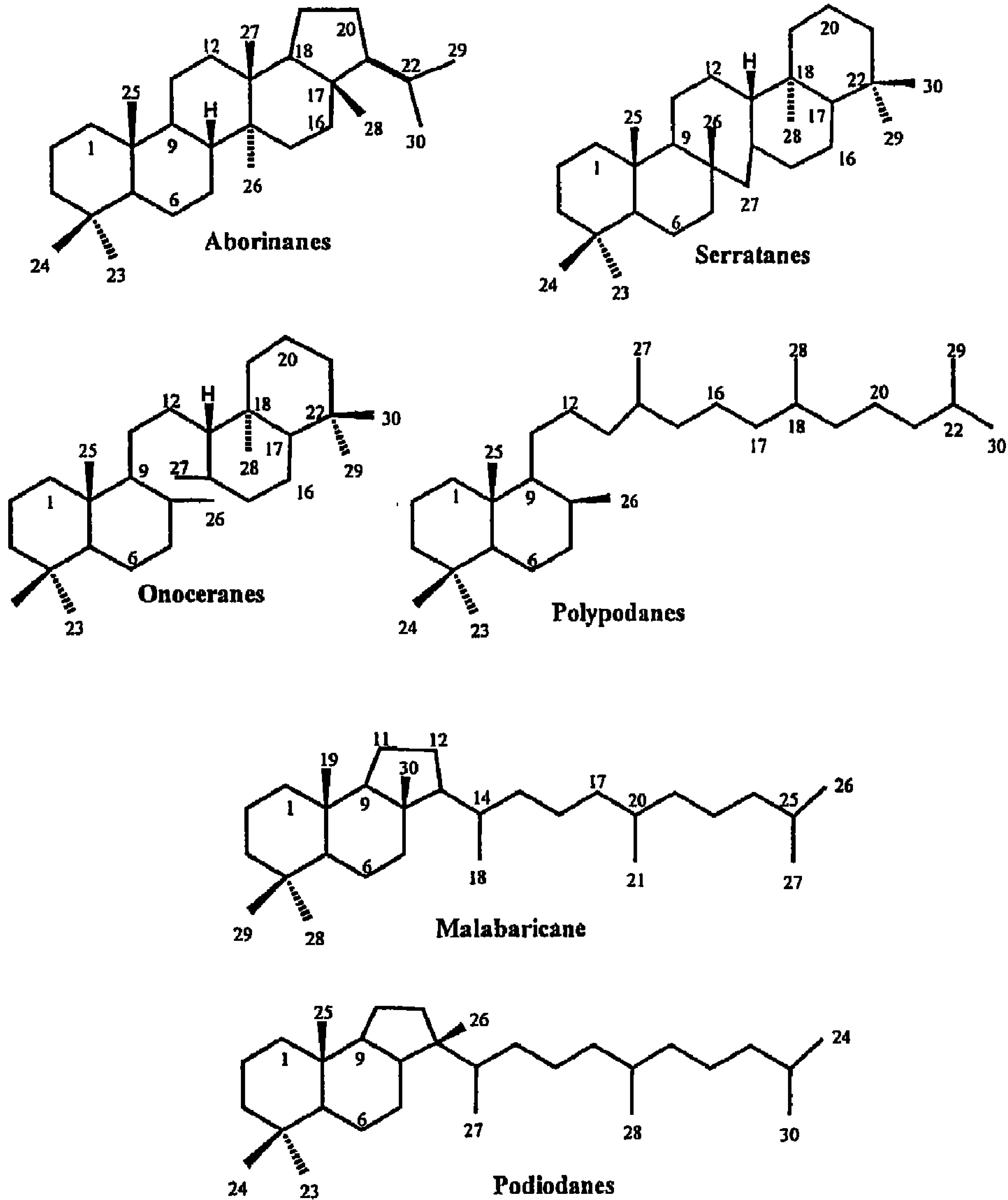
شكل 3-25. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات رباعية الحلقات وذات السلسلة الجانبية والحلقة د ring D خماسية.



شكل 3-26. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات المتنوعة فى عدد ونوع الحلقات والسلاسل الجانبية.



شكل 3-27. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات خماسية الحلقات والحلقة E سداسية.



شكل 3-28. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات المتنوعة فى عدد الحلقات.

ضد العديد من الحشرات وله بعض التأثيرات الأخرى كمنظم للنمو ومانع للإنسلاخ ويؤثر على الخصوبة ويوجد منه الأن عدد من التجهيزات تستخدم على نطاق تجارى فى مكافحة الأفات. التركيب الكيماوى لهذا المركب تم

التعرف التام علية فى عام 1971م نتيجة لعمل ثلاث مجاميع بحثية هى Ley و Nakanishi و Kraus .

يوجد العديد من مركبات الترايتربينات التى لها بعض التأثيرات العلاجية فعلى سبيل المثال مركب lupeol من مجموعة lupane والتى هى منتشرة فى العديد من الخضروات. وجد أن لهذا المركب خصائص دوائية كمضاد للإلتهابات ومضاد لإلتهابات المفاصل ، كما له تأثير تثبيطى على نمو بعض أنواع السرطان، كما أنه مضاد للبكتيريا والبروتوزوا. مركب ursolic acid الموجود فى عدد من النباتات وهو يتبع مجموعة ursane يوجد بتركيز عالى يصل إلى 1% من الوزن الجاف من نباتات *Thymus* و *Rosmarinus* و *Salvia* و *Lavandula* و *Eucalyptus* كما يوجد فى تركيزات عالية فى بذور القهوة وثمار التفاح. يستخدم هذا المركب فى مواد التجميل وكمضاد للفطريات والبكتيريا ، كما له القدرة على تثبيط بعض أنواع السرطان. مركب celatrol والذى يستخلص من نبات *Tripterygium wilfordi* وهو نبات مشهور فى الطب الصينى، هذا المركب يفيد فى لمعالجة الإلتهابات كما أنه له تأثير مضاد للسرطان، كما يمكن أن يعالج مرض الألزيهايمر.

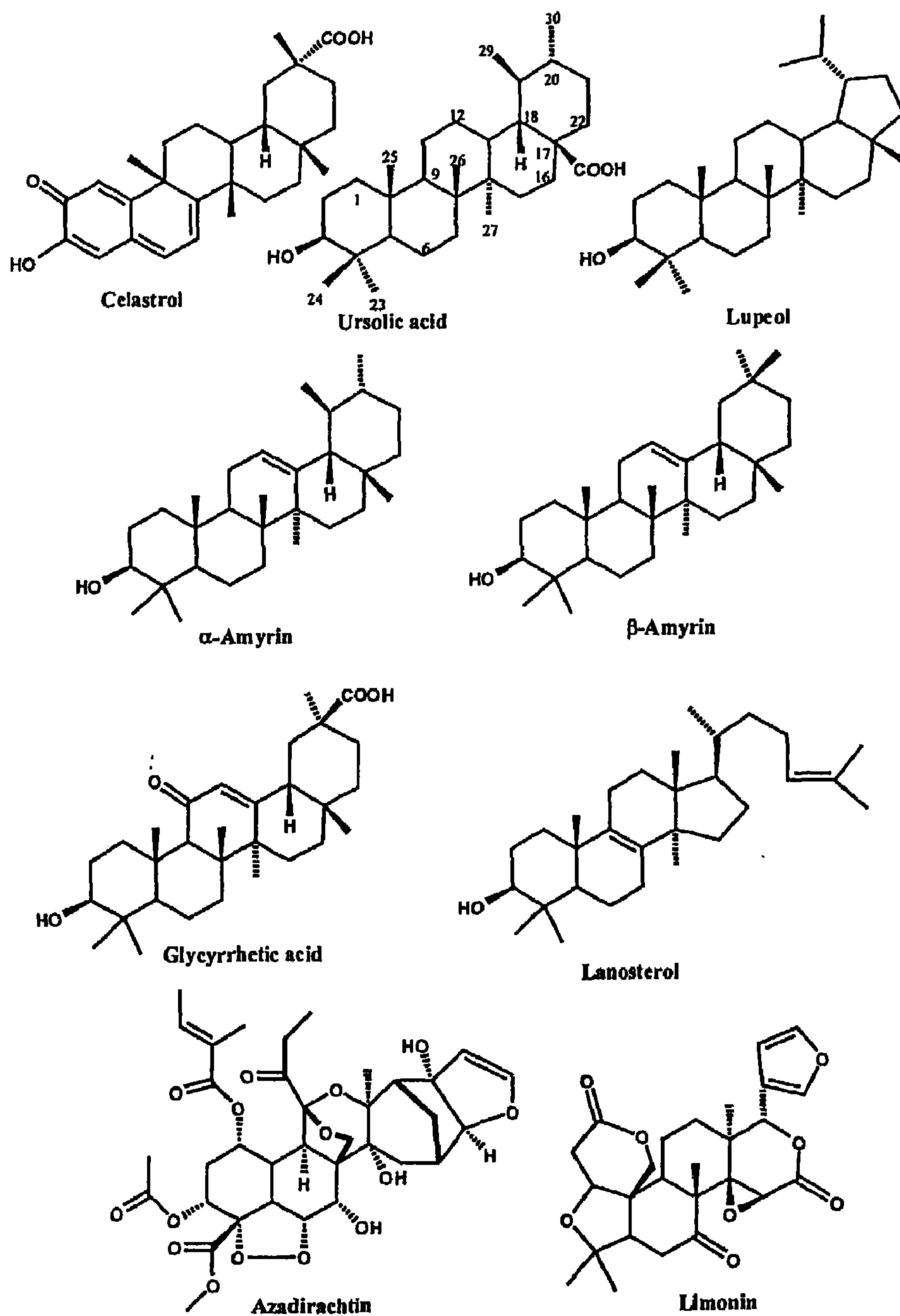
أ. الستيرولات النباتية Phytosterols

تحتوى النباتات مجموعة من الستيرولات sterols مختلفة عن تلك الموجودة فى الحيوانات مثل الكولسترول cholesterol والذى هو قريب لها فى التركيب والتخليق الحيوى. الفيتوستيرولات أو ما يسمى بالستيرولات النباتية plant sterols هى مجموعة من المركبات التى تتبع الترايتربينات رباعية الحلقات والتى بها سلسلة جانبية على ذرة الكربون رقم 17 . الحلقات تأخذ الحَروف A و B و C و D ويوجد مجموعة هيدروكسيل على الذرة رقم 3 كما يوجد مجموعتين ميثايل 18 و19على الذرات 13 و10 على الترتيب ، كل هذه

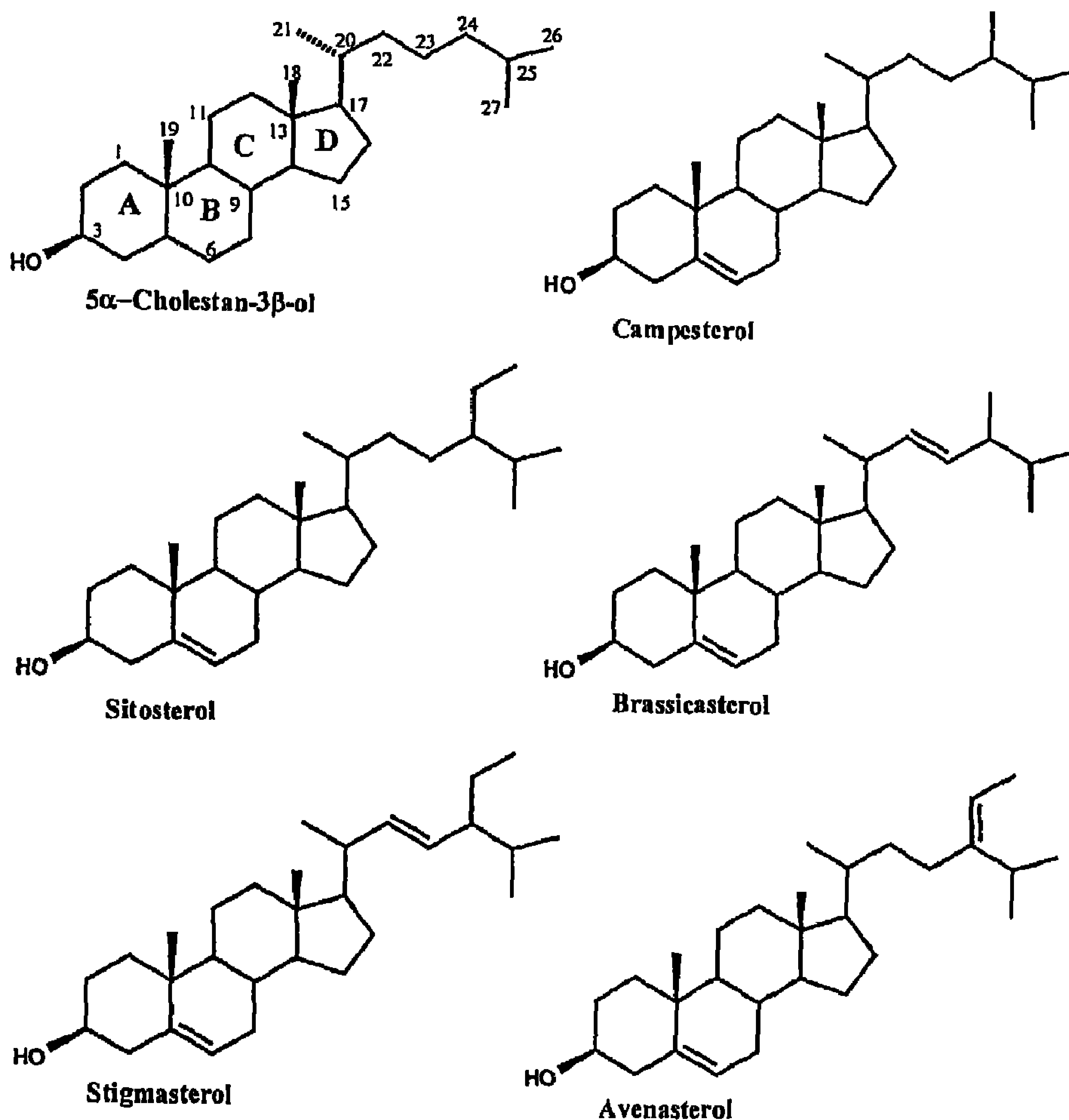
المجاميع فى الوضع بيتا (β). الهيكل الأساسى لهذه المجموعة يمثله المركب 5α-cholestan-3β-ol.

تشمل phytosterols مركبات مثل campesterol و β-sitosterol و stigmasterol و Δ^5avenasterol كما هو موضح فى شكل 3–30 . تنقسم phytosterols إلى مجاميع تبعاً لوجود أو عدم وجود أستبدالات على ذرة الكربون 4 فى الحلقة A إلى desmethyl sterols و 4α-monomethyl sterol و 4,4-dimethyl sterols . كما أن مجموعة desmethyl sterols يمكن أن تنقسم إلى Δ^5sterols و Δ^7sterols و $\Delta^{5,7}$sterols تبعاً لوضع الرابطة المزدوجة على الحلقة B.

يوجد حوالى 200 مركب من الستيرولات معروفة حتى الأن ، وهذه المركبات هامة جداً فى جميع الأغشية خاصة غشاء البلازما وغشاء الميتوكندريا لذلك يعتقد أن لها دوراً فى التحكم فى الخصائص الطبيعية للأغشية.



شكل 3-29. التركيب الكيميائى لبعض الترايتربينات ذات الفاعلية البيولوجية المميزة.



شكل 3-30. الهيكل البنائى للسترولات النباتية phytosterols وبعض المركبات الهامة التابعة لهذه المجموعة.

ب. الصابونينات Saponins

تتكون الصابونينات بصفة عامة من جزئين رئيسين، الجزء غير السكرى aglycone والذى يسمى genin أو sapogenin وتبعاً لطبيعية هذا الجزء فان الصابونينات تنقسم إلى ثلاث أقسام رئيسية هى triterpene saponins و steroid saponins و steroid alkaloid saponins . الجزء الثانى

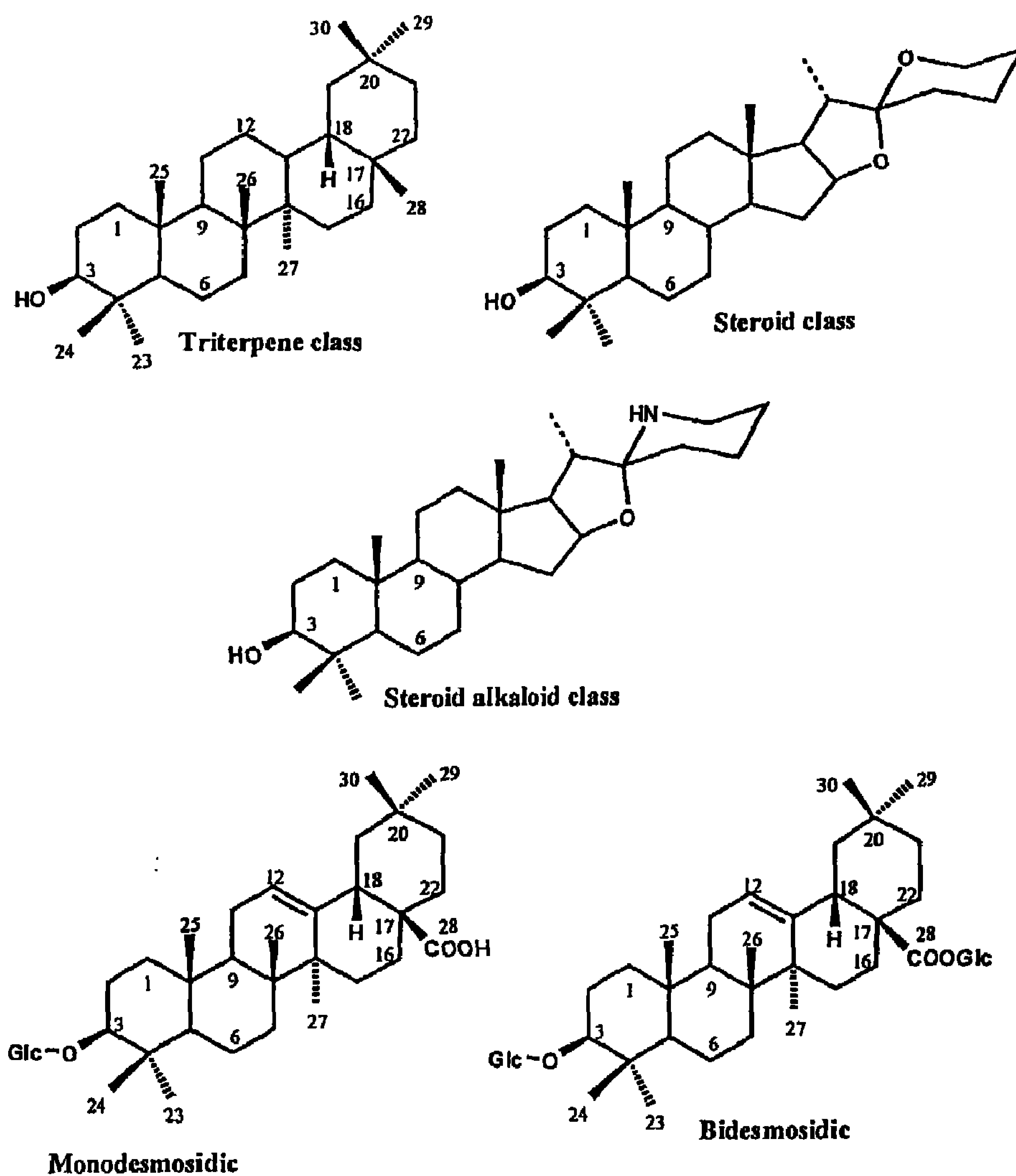
وهو الجزء السكرى أو ما يسمى glycone أو السلسلة السكرية sugar chain وهو عبارة عن سلاسل سكرية ترتبط على الهيكل غير السكرى وتقسم الصابونينات على حسب طبيعية هذا الجزء إلى الصابونينات الأحادية monodesmosidic saponins و الصابونينات الثنائية bidesmosidic saponins ويوجد قسم ثالث لكن نادر الوجود وهو الصابونينات الثلاثية tridesmosidic saponins كما هو موضح فى شكل 3-31.

الصابونينات الترايتربينية triterpene saponins منتشرة فى النباتات ثنائية الفلقة مثل عائلات Araliaceae و Caryophyllaceae وFabaceae و Primulaceae فى حين توجد مركبات steroidal saponins فى النباتات وحيدة الفلقة مثل عائلات Agavaceae وDioscoraceae و Yuccaceae . مركبات الصابونينات الترايتربينية triterpene saponins غالباً ما تحتوى فى هياكلها الرئيسية فى الجزء غير السكرى على حلقات خماسية كما فى مجموعات ursanes و oleananes وlupanes أو حلقات رباعية كما فى مجموعة dammaranes ، هذه الهياكل ترتبط بعدد من 1 إلى 3 سلاسل كربوهيدراتية تحتوى ما يصل إلى ست واحدات سكر. أول وحدة سكر ترتبط على مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم 3، أما فى حالة وجود مجاميع أخرى فإن الوحدات السكرية ترتبط على مجموعة الهيدروكسيل و الكربونيل على الذرات رقم 28 و30.

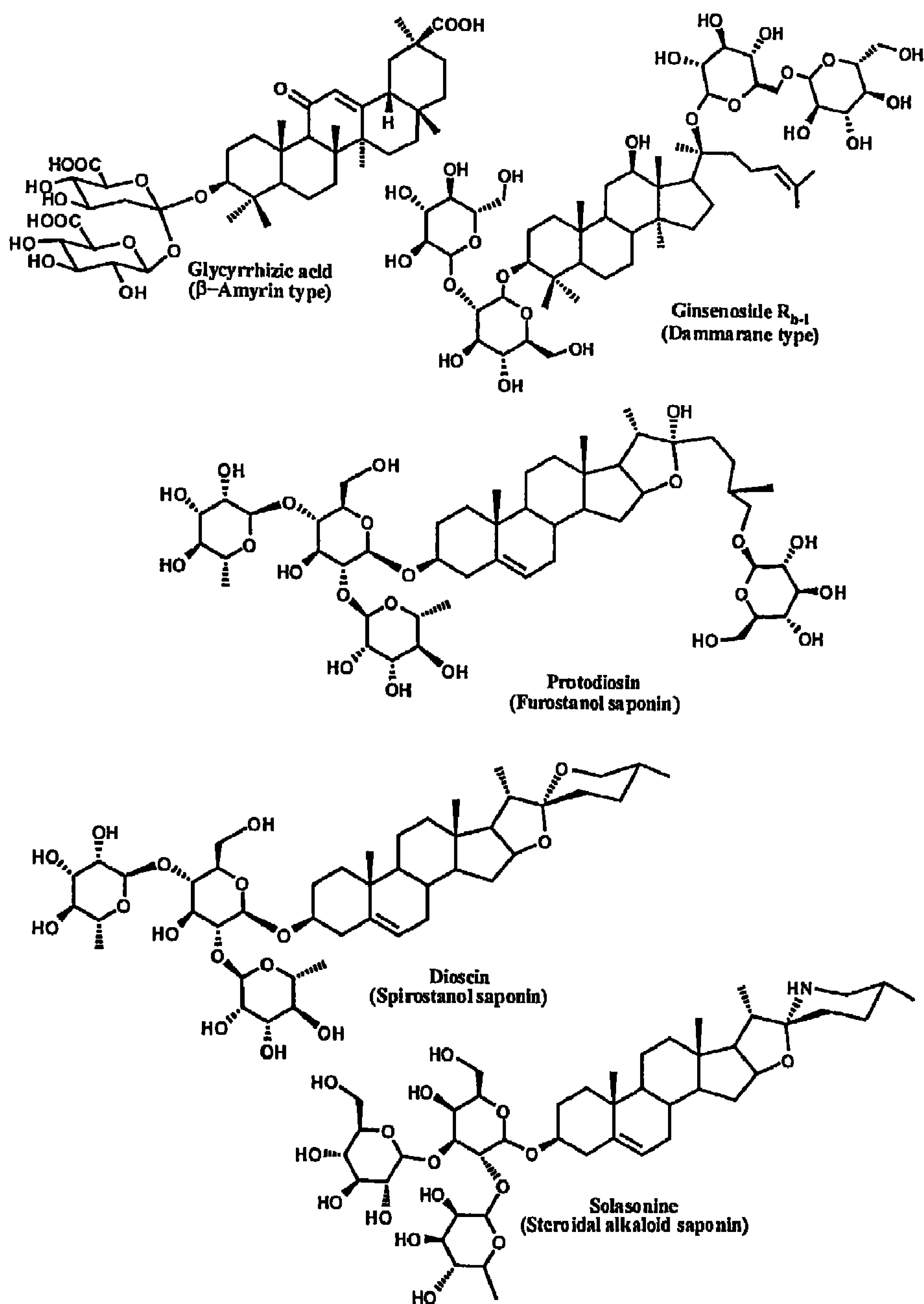
الصابونينات الإستيرويدية steroidal saponins يمكن أن تنقسم إلى مجموعتين هما spirostanols وfurostanols . فى حالة الأخير فإن السلسلة الجانبية فى الكولسترول تكون فى صورة حلقة فيوران رباعية وأن مجموعة الهيدروكسيل على الذرة 26 يحدث عليها إستبدال بوحدة سكر. يحدث كسر فى هذا الجزء السكرى وتتكون حلقة غير متجانسة أخرى تحتوى على

الأكسجين وتعطى مركبات spirostanols وعند إستبدال ذرة الأكسجين بذرة نيتروجين فإن الناتج يكون مركبات steroid alkaloid saponins كل هذه المركبات تحمل سلسلة سكرية على الذرة رقم 3. شكل 3-32 يوضح أمثلة لبعض مركبات الصابونينات من هذه الأقسام المختلفة.

كلمة صابونين مشتقة من الكلمة اللاتنية sapo وهو يشير إلى خصائص مركبات الصابونينات والتى تتكون كما فى حالة الصابون من جزء محب للدهن (الجزء غير السكرى سواء كان الجزء الترايتربينى أو السترويدى) والجزء الأخر المحب للماء (الجزء السكرى) ومحاليله تعطى رغوة عند رجها. نباتات مثل soapwort أو *Saponaria officinalis* و soapbark أو *Quillaia saponaria* تستخدم كمنظفات لإحتوائها على هذه المركبات. حالياً مستخلصات النباتات المحتوية على الصابونينات وكذلك مركبات الصابونينات المعزولة تستخدم فى مستحضرات التجميل كمنظفات وكذلك كمركبات تعطى رغوة فى المشروبات الغازية. الصابونينات لها القدرة على تحليل خلايا الدم الحمراء وتسمى هذه العملية hemolysis ، كما أنها تؤثر على نفاذية الأغشية. هذا التأثير على زيادة نفاذية الأغشية هو المسئول عن فاعلية الصابونينات ضد الفطريات والبكتيريا وكذلك وظيفتها كمواد دفاعية فى النبات. بصفة عامة الصابونينات التى تحمل سلسلة سكرية واحدة monodesmosidic saponins أظهرت فاعلية لتحلل خلايا الدم الحمراء وكذلك نشاط مضاد للفطريات أقوى من الصابونينات التى تحتوى على سلسلتين من السكر bidesmosidic saponins . وجود سلسلة سكريات واحدة تكون هامة لإحداث الفاعلية البيولوجية فى الصابونينات بعكس العديد من المركبات الطبيعية الأخرى التى تفقد فاعليتها عند الأرتباط بالسكر.



شكل 3-31. الأقسام الرئيسية للصابونينات saponins كما يوضحها الجزء غير السكرى والإستبدال بسلاسل السكر على الجزئ.



شكل 3-32. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الصابونينات التى تتبع الأقسام المختلفة.

عندما يتم تناولها عن طريق الفم فإن الصابونينات تكون غير سامة لإنها لاتمتص بسهولة وأن مجموعة السكر الهامة لحدوث الفعل السام لها يحدث لها تحلل. فى المقابل تكون الصابونينات سامة للأسماك حيث أنها تحطم أغشية الخياشيم ، لذلك فإن النباتات الغنية بالصابونينات كانت تستخدم لصيد الأسماك حيث أنها تسهل من صيد الأسماك وفى نفس الوقت غير سامة للإنسان. الصابونينات بصفة عامة لها طعم مر لكن بعض منها له طعم حلو فمثلاً مركب glycyrrhizic acid من جذور نبات *Glycyrrhiza glabra* والذى هو من الصابونينات التربينية من مجموعة β-amyrin والمرتبط بوحدتين من glucuronic acid هو أكثر حلاوة 50 مرة من سكر المائدة. مستخلص هذا النبات يستخدم فى تحضير بعض أنواع الحلوى كما تستخدم مستخلصاته أيضا كمضادات للإلتهاب.

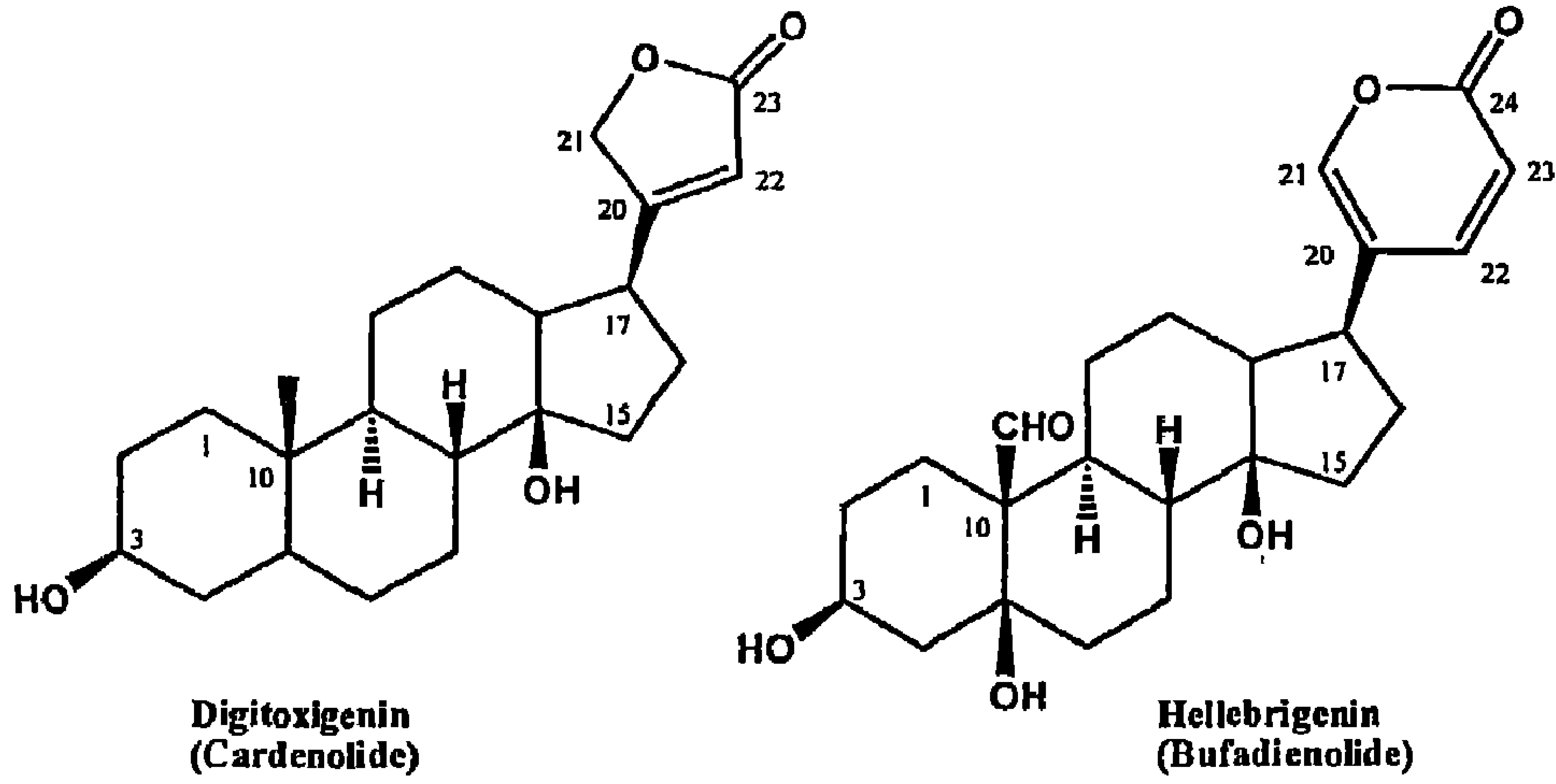
جذور نبات الجنسينج أو *Panax ginseng* يستخدم فى الطب الشعبى فى كوريا واليابان والصين لألاف السنين كمقو عام ومساعدة الجسم على التغلب على الإجهاد ولتحسين الأداء وأثناء فترات النقاهة. المواد الفعالة فى هذا النبات هى الصابونينات بصفة أساسية من مجموعة dammaranes والتى تحتوى على وحدتين أو ثلاثة من السكر. بعض المركبات من هذا النبات والتى لا تحتوى سكر مثل protopanaxadiol و protopanaxatriol أظهرت تأثير مضاد للسرطان ممتازة وأن المستحضرات التى تحتوى على هذه المركبات أعطيت موافقة مشروطة فى الصين لمعالجة السرطان لوحدها أو مخلوطة مع Paclitaxel.

جـ. الجليكوسيدات القلبية Cardiac glycosides

العديد من النباتات معروف أنها تحتوى بعض المركبات الجليكوسيدية المقوية للقلب cardiotonic glycosides والتى تستخدم لفترات طويلة فى

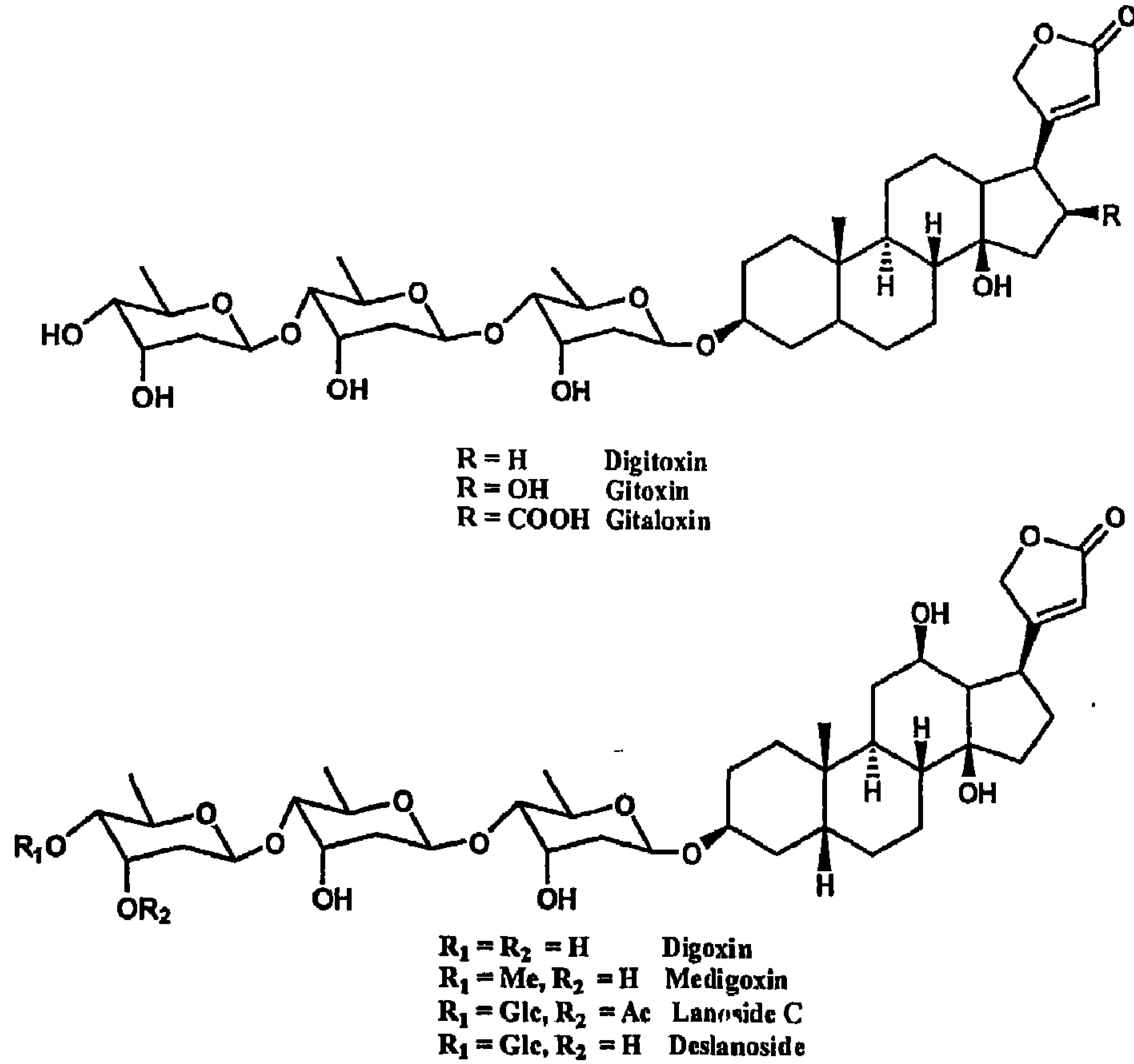
عمليات الصيد أو عمل ما يعرف بالرماح السامة أو تستخدم فى علاج القلب. هذه المركبات والتى تتبع مجموعة الترايتربينات تقسيمياً، وتتكون من جزئين ، الأول هو الجزء غير السكرى aglycone وهو عبارة عن نواة ستيرويدية steroid nucleus والجزء الثانى عبارة عن السكر المرتبط على ذرة الكربون رقم 3 فى الجزء الستيرويدى وهذا الجزء قد يكون وحدة سكر واحدة أو أكثر وقد يصل إلى أربع وحدات سكرية فى صورة سلسلة. كما يوجد جزء مهم أخر هو عبارة عن الحلقة اللاكتونية lactone ring والموجودة على ذرة الكربون رقم 17 فى الهيكل الكربونى، وتقسم الجليكوسيدات القلبية إلى قسمين رئيسين على حسب نوع هذه الحلقة القسم الأول و تكون فيه هذه الحلقة خماسية ويسمى cardenolidesوالذى يمثله digitoxegnin من نبات *Digitalis purpurea* والذى يحتوى هيكلها الرئيسى على 23 ذرة كربون ، أما القسم الثانى فتكون فيه حلقة اللاكتون سداسية ويسمى bufadienolides والذى يمثله hellebrigenin من نبات *Helleborus niger* كما هو موضح فى شكل3-33.

الشكل الفراغى stereochemistry لهذه المركبات هام جداً لإحداث الفاعلية البيولوجية لذلك فإن إرتباط الحلقات A مع B و C مع D يكون فى صورة cis ومجموعتيى الهيدروكسيل على الذرات 3 و14 يجب أن تكون فى الوضع بيتا (β) وكذلك الحلقة غير المشبعة α,β-unsaturated lactone على الذرة رقم 17 يجب أن تكون فى الوضع بيتا(β).



شكل 3-33. التركيب البنائى للجزء غير السكرى aglycone لقسمى مركبات الجليكوسيدات القلبية cardiac glycosides.

تستخدم النباتات المحتوية على الجليكوسيدات القلبية طبياً لتقوية أو أضعاف عضلة القلب والسماح له بالعمل بكفاءة وذلك من خلال الجرعة المعطاة والتى يجب أن يتم التحكم فيها بدقة عالية ، حيث أن الجرعة المعالجة تكون قريبة جداً من الجرعة السامة. تم معرفة تأثير نبات *Digitalis* على القلب من خلال معالجته لمرض الإستسقاء dropsy أو تجمع المياه فى الأنسجة. هذه النبات يعالج الإستسقاء بتأثيره بطريقة مباشرة على القلب حيث أنها تحسن إمداد الكلية بالدماء وتزيل السوائل الزائدة. من أهم المركبات التى تستخدم فى علاجات القلب من هذه المجموعة مركب digitoxin و digoxin وإن كان هناك مجموعة أخرى من المركبات لكن هذان المركبان هما الأكثر استخداماً (شكل 3-34).



شكل 3-34. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الجليكوسيدات القلبية الهامة.

تقوم مركبات الجليكوسيدات القلبية بعملها عن طريق زيادة قوة إنقباض عضلة القلب لذلك تزيد من قوة دفع الدم وتسمح بإستراحة أطول بين الإنقباضات. التأثير المبدئ لهذه المركبات يكون عبارة عن تثبيط إنتقال الأيونات بالتحكم فى نشاط أنزيم Na^+/K^+-ATPase فى خلايا القلب خاصة تثبيط مضخة الصوديوم وهذا يؤدى إلى زيادة تركيز الصوديوم داخل الخلايا. نتيجة لإنخفاض مرور الصوديوم خلال أغشية الخلايا تقل الطاقة المتاحة لنقل الكالسيوم خارج الخلية ويؤدى إلى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا ويعطى تأثير تقلصى عضلى موجب ويزيد من قوة الإنقباض. هذا يؤدى إلى تحسين

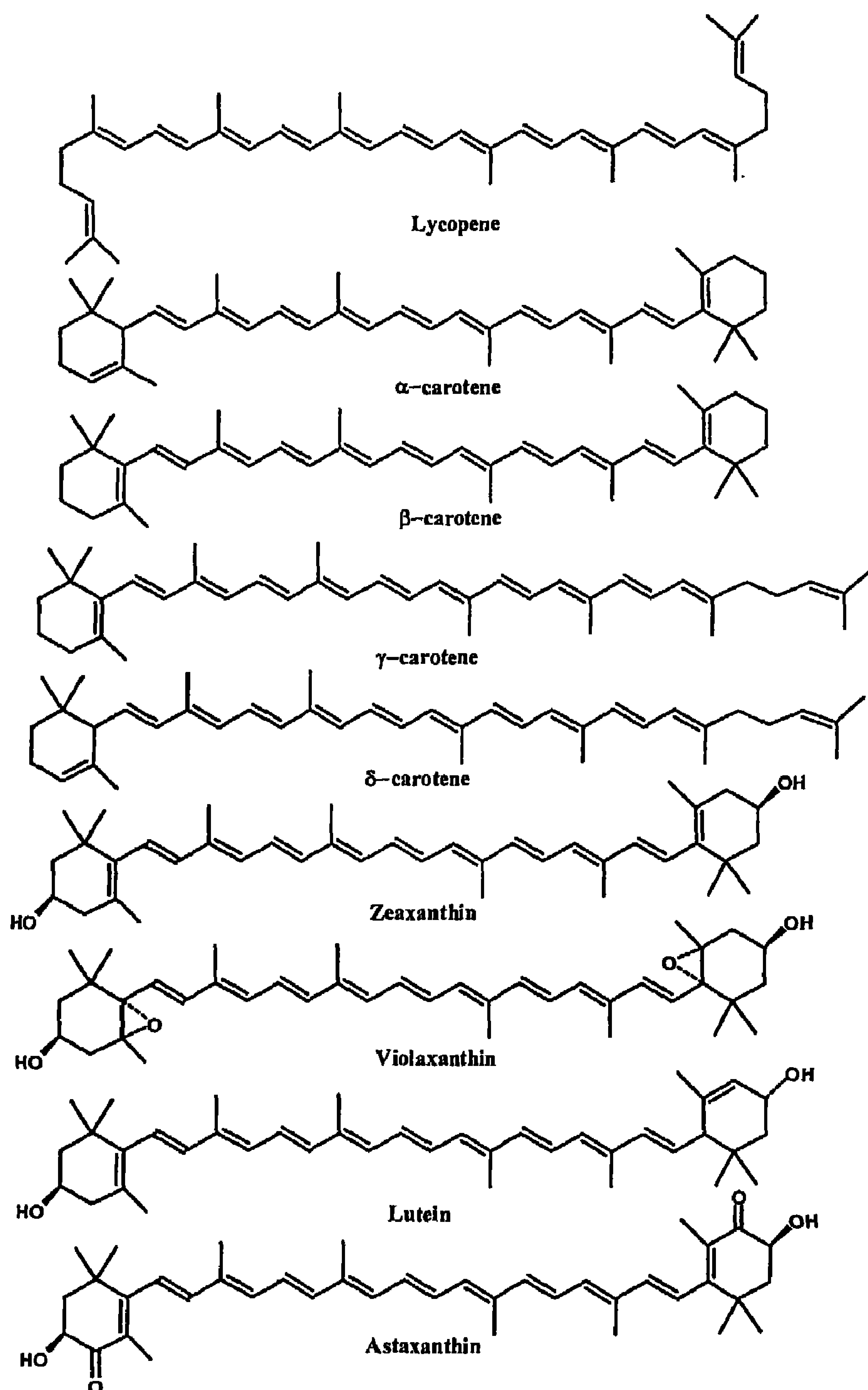
دوران الدم مما يحسن من وظائف الكلية والذى يتغلب على مرض الإستسقاء المصاحب لأمراض القلب.

8. التتراتربينات (التربينات الرباعية) Tetraterpenes

التتراتربينات تتكون من مجموعة واحدة من المركبات هى الكاروتينات carotenoids يتم تخليق هذه المركبات بإتحاد جزيئين من geranylgeranyl diphosphate (GGPP) عن طريق ذيل- إلى - ذيل tail-to-tail . الكاروتينات غالباً ما تشتق من lycopene ، الروابط المزدوجة تكون موجودة فى الجزىء لتكون النظام الذى فيه تتبادل الروابط المزدوجة مع الروابط الفردية conjugated system وتكون الروابط فى صورة *trans* وهذا هو المسئول عن الألوان الصفراء والبرتقالية والحمراء للكاروتينات ، احد أو كلا نهايتى السلاسل تكون حلقة سداسية، فعلى سبيل المثال التحلق من ناحية واحدة يعطى مركب γ–carotene فى حين التحلق من الناحيتين يعطى β-carotene كما هو موضح فى شكل 3–35. الكاروينات التى تحتوى مجاميع هيدروكسيل أو إيبوكسى تسمى xanthophylls.

الكاروتينات تلعب دوراً فسيولوجياً هاماً فى النبات حيث أنها جزء من نظام تجميع أو الحصول على الضوء كما تعمل كصبغات مساعدة للكلوروفيل ، كما أنها تحمى النبات من الأكسدة الزائدة والتى تحفز بإمتصاص الضوء بواسطة الصبغات مثل الكلوروفيل. للكاروتينات دور مهم كصبغات حيث تعطى ألواناً للأزهار والثمار حيث تتجذب إليها الكائنات الملقحة وتساعد على نشر البذور. الكاروتينات ضرورية لصحة الأنسان فمثلاً مركبات - βcryptoxanthine و α–carotene و β–carotene كلها مواد بادئة لتخليق فيتامين أ vitamin A ، حيث أنها تؤخذ مع الغذاء ويحدث لها تكسير

فـى أغشـية الأمعـاء وتتحـول فـى الكبـد إلـى فيتـامين أ. والـذى يعمـل كصـبغة لإستقبال الضـوء فـى عين الإنسان. وللتغلب علـى نقص فيتامين أ فـى المنـاطق التـى بهـا سـوء تغذيـة فتم تطـوير نـوع من الأرز المحـور وراثيا transgenic rice والـذى يعرف بـالأرز الـذهبى golden rice حيث يحدث فيـه تنشيط للإنـزيم المسـئول إنتـاج الكاروتينـات فـى الأندوسـبرم فينـتج الأرز غنيـاً بالكاروتينات. وكنتيجة لفعلها المضاد للأكسدة فأن الغذاء الغنـى بالكاروتينات مثل الخضـروات والفاكهـة هـام جداً لتقليل خطـورة الإصـابة بـأمراض الأوعيـة الدمويـة والسرطان. بـالرغم مـن أن عنـد أخذ الكاروتينـات كمكمـلات غذائيـة لـم يكن لها تأثير واضـح فـى تحسين الصـحة.



شكل 3–35. التركيب الكيميائى لبعض مركبات التتراتربينات الشائعة الوجود فى النباتات.

المراجع

Adams RP (1995) Identification of Essential Oil Components by GC/MS, Allured Publishing,Carol Stream, IL.

Bentley R (2006) The nose as a stereochemist. Enantiomers and odor. Chem Rev 106:4099–4112.

Birkett MA, Pickett JA (2003) Aphid sex pheromones: from discovery to commercial production. Phytochemistry 62:651–656.

Bishopp A, Mähönen AP, Helariutta Y (2006) Signs of change: hormone receptors that regulate plant development. Development 133:1857–1869.

Boar RB, Allen J (1973) β-Amyrin triterpenoids. Phytochemistry 12:2571–2578.

Britton G, Goodwin TW (1981) Carotenoid Chemistry and Biochemistry, Pergamon, New York.

Britton G (1995) Structure and properties of carotenoids in relation to function. FASEB J 9:1551–1558.

Chang MCY, Eachus RA, Trieu W, Ro DK, Keasling JD (2007) Engineering Escherichia coli for production of functionalized terpenoids using plant P450s. Nat Chem Biol 3:274 – 277.

Chinou I (2005) Labdanes of natural origin – biological activities (1981–2004) Curr Med Chem 12:1295–1317.

Covello PS, Teoh KH, Polichuk DR, Reed DW, Nowak G (2007) Functional genomics and the biosynthesis of artemisinin . Phytochemistry 68:1864-1871.

Croteau RB, Davis EM, Ringer KL, Wildung MR (2005) (-)-Menthol biosynthesis and molecular genetics. Naturwissenschaften 92:562-577.

Crowell PL, Gould MN (2004) Cancer chemopreventive activity of monoterpenes and other isoprenoids. Cancer Chemoprevention 1:371–378.

Dewick PM (2002) Medicinal natural products: a biosynthetic approach , 2nd edn . Wiley, Chichester.

Dinda B, Debnath S, Harigaya Y (2007) Naturally occurring iridoids. A review, Part 1. Chem Pharm Bull 55:159 – 222.

Dong X, Hamburger MO, Cordell GA, Fong, HHS (1989) Studies on zoapatle. IX. HPLC analysis of Montanoa species for pharmacologically active constituents. Planta Medica 55:185–187.

Dudareva N, Negre F, Nagegowda DA, Orlova I (2006) Plant volatiles: recent advances and future perspectives. CRC Crit Rev Plant Sci 25:417 – 440.

Dudareva N, Pichersky E, Gershenzon J (2004) Biochemistry of plant volatiles. Plant Physiol 135:1893–1902.

Dzubak P, Hajduch M, Vydra D, Hustova A, Kvasnica M, Biedermann D, Markova L, Urban M, Sarek J (2006) Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications. Nat Prod Rep 23:394–411.

Edris AE (2007) Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. Phytother Res 21:308–323.

El Bardai S, Morel N, Wibo M, Fabre N, Llabres G, Lyoussi B, Quetin-Leclercq J (2003) Thevasorelaxant activity of marrubenol and marrubiin from Marrubium vulgare. Planta Medica 69:75–77.

Fraser PD Bramley PM (2004) The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. Prog Lipid Res 43:228–265.

Gelb MH (2007) Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor. Curr Opin Chem Biol 11:440–445.

Grotewold E (2006) The genetics and biochemistry of floral pigments. Annu Rev Plant Biol 57:761–780.

Güçlü-Üstündag Ö, Mazza G (2007) Saponins: properties, applications and processing. Crit Rev Food Sci Nutr 47:231 – 258.

Hanson JR (1968) The Tetracyclic Diterpenes, Pergamon, New York.

Haralampidis K, Trojanowska M, Osbourn A (2002) Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants. In Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, T Scheper (Ed). Springer-Verlag, Berlin, pp. 1–50.

Harborne JB, Tomas-Barberan, FA (1991) Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids, Clarendon Press, Oxford.

Hedden P, Kamiya Y (1997) Gibberellin biosynthesis: enzymes, genes and their regulation. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 48:431–460.

Heinrich M, Robles M, West JE, Ortiz de Montellano BR, Rodriguez E (1998) Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae) . Annu Rev Pharmacol Toxicol 38:539 – 565.

Herbers K (2003) Vitamin production in transgenic plants. Plant Physiol 160, 821–829.

Hostettmann KA, Marston A (1995) Saponins. Cambridge University Press , Cambridge.

Howitt CA , Pogson BJ (2006) Carotenoid accumulation and function in seeds and non-green tissues. Plant Cell Environ 29:435 – 445.

Hsu E (2006) Reflections on the 'discovery' of the antimalarial qinghao. Br J Clin Pharmacol 61:666 – 670.

Jordt SE, McKemy DD, Julius D (2003) Lessons from peppers and peppermint: the molecularlogic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 13:487–492.

Kalemba D, Kunicka A (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. Curr Med Chem 10:813–829.

Kang, D, Aneja VP, Mathur R, Ray JD (2001) Nonmethane hydrocarbons and ozone in three rural southeast United States States national parks: a model sensitivity analysis and comparison to measurements. J Geophys Res 108:4604.

Keeling CI, Bohlmann J (2006) Diterpene resin acids in conifers. Phytochemistry 67:2415–2423.

Kingston DGI (2001) Taxol, a molecule for all seasons. Chem Commun 867–880.

Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD (2002) Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. Am J Med 113 (Suppl 9B):71S–88S.

Li Y, Wu Y-L (2003) An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin) – a fantastic antimalarial drug from a traditional Chinese herb. Curr Med Chem 10:2197–2230.

Liu J (1995) Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. J Ethnopharmacol 49: 57–68.

Mahmoud SS, Croteau RB (2002) Strategies fro transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. Trends Plant Sci 7:366 – 373.

Miro M (1995) Cucurbitacins and their pharmacological effects. Phytother Res 9:159–168.

Mo H, Elson CE (2004) Studies of the isoprenoidmediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. Exp Biol Med 229:567 – 585.

Moteki H, Hibasami H, Yamada Y, Katsuzaki H, Imai K, Komiya T (2002) Specific induction of apoptosis by 1,8-cineole in two human leukemia cell lines, but not in a human stomach cancer cell line. Oncol Rep 9:757–760.

Naj JJ, Hahn JH, Chung S, Kim YI, Nah SY (2000) Effects of ginsenosides, active components of ginseng, on

capsaicin-induced pain-related behavior. Neuropharmacology 39:2180–2184.

Nakanishi K (2005) Terpene trilactones from Gingko biloba: from ancient times to the 21st century. Bioorg Med Chem 13:4987–5000.

Newman AA (1972) Chemistry of Terpenes and Terpenoids, Academic Press, New York.

Park JD, Rhee DK, Lee YH (2005) Biological activities and chemistry of saponins from Panax ginseng. Phytochem Rev 4:159–175.

Peters RJ (2006) Uncovering the complex metabolic network underlying diterpenoid phytoalexin biosynthesis in rice and other cereal crop plants. Phytochemistry 67:2307–2317.

Pfander H, Straup O (1987) Key to the Carotenoids, Verlag, Boston.

Pichersky E, Gershenzon J (2002) The formation and function of plant volatiles: perfumes for pollinator attraction and defense. Curr Opin Plant Biol 5:237–243.

R¨omer S, Fraser PD (2005) Recent advances in carotenoid biosynthesis, regulation and manipulation. Planta 221:305–308.

Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD (2006) Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. J Pharmacol Sci 100:175 – 186.

Rasmann S, Kollner TG, Degenhardt J, Hiltpold I, Toepfer S, Kuhlmann U. Gershenzon J, Turlings TCJ (2005)

Recruitment of entomopathogenic nematodes by insect-damaged maize. Nature 434:732–737.

Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Corradi F, Di Ilio C, Mettei PA, D'Orazio N (2007) Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. Ann Clin Lab Sci 37:89–95.

Ro DK, Paradise EM, Quellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast . Nature 440:940-943.

Ro D-K, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MCY, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R and Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. Nature 440, 940–943.

Schiff PB, Horwitz SB (1980) Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. Proc Natl Acad Sci USA 77:1561–1565.

Schnee C, Kollner TG, Held M, Turlings TCJ, Gershenzon J, Degenhardt J (2006) The products of a single maize sesquiterpene synthase form a volatile defense signal that attracts natural enemies of maize herbivores. Proc Natl Acad Sci USA 103:1129–1134.

Seigler DS (1998) Iridoid monoterpenes. In: Plant secondary metabolism. Kluwer , Dordrecht.

Sharkey TD and Yeh S (2001) Isoprene emission from plants. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 52:407–36.

Sparg SG, Light ME, van Staden J (2004) Biological activities and distribution of plant saponins. J Ethnopharmacol 94:219–243.

Taylor WI (1969) Cyclopentanoid Terpene Derivatives, Marcel Dekker, New York.

Templeton W (1969) An Introduction to the Chemistry of the Terpenoids and Steroids, Butterworths, London.

Trapp S, Croteau R (2001) Defensive resin biosynthesis in conifers. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 52:689–724.

Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggin P, McPhail AT (1971) Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia . J Am Chem Soc 93:2325–2327.

White NJ (2008) Qinghaosu (Artemisinin): the price of success. Science 320:330–334.

Wright CW (2005) Plant derived antimalarial agents: new leads and challenges. Phytochem Rev 4:55–61.

Xu R, Fazio GC, Matsuda SPT (2004) On the origins of triterpenoid skeletal diversity Phytochemistry 65:261–291.

Ye X, Al-Babili S, Klöti A, Zhang J, Lucca P, Beyer P, Potrykus I (2000) Engineering the provitamin A (beta-

carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm . Science 287:303–305.

الباب الرابع

القلويدات Alkaloids

1. مقدمة

القلويدات واحدة من أوائل مجموعات المركبات التي تم الحصول عليها من النبات في بدايات القرن التاسع عشر. وكانت تعرف في ذلك الوقت على أنها مركبات تحتوي على النيتروجين ولها درجة من القاعدية. وكانت معروفة على أنها قلويات النبات أو القلويدات. قدرة القلويدات على تكوين أملاح ومعقدات مع أيونات العناصر ساعد في عزلها من النبات في هذه الأوقات قبل فترة من وجود أو إكتشاف طرق الفصل الكروماتوجرافي. وتعتبر القلويدات أيضا واحدة من أكبر مجاميع المنتجات الطبيعية وهي مركبات ذات وزن جزيئ صغير تحتوي على النيتروجين توجد بصفة أساسية في النبات لكن أيضا توجد بدرجة أقل في الكائنات الحية الدقيقة والحيوانات. يتنوع التركيب الكيميائي للقلويدات تنوعا كبيراً حيث عرف منها حتى الأن ما يزيد عن 27000 مركباً منها ما يزيد عن مركباً 21000 من النباتات. لذا تشير بعد الأحصاءات أن من 20 إلى 25% من النباتات تحتوي على قلويدات. نجد أن هناك العديد من الجامعات والمراكز البحثية حول العالم مهتمة بدراسة كيمياء والفاعلية البيولوجية للقلويدات وهذا يتضح من الأعداد الضخمة من الأبحاث التي تنشر سنوياً في هذا المجال كما أنه في كل عام نجد أن حوالي 100 مركب جديد يتم أكتشافها من القلويدات. هذا بالطبع يرجع إلى ثقة الباحثين في أنه يمكن تطوير أدوية وعقاقير جديدة من القلويدات لعلاج الأمراض الخطيرة في هذه الأيام مثل السرطان والإيذر، كما أن للقلويدات دور في تحسين حياة الإنسان من خلال تطبيقها في البيوتكنولوجي والزراعة والغذاء والبحث العلمي.

2. تعريف القلويدات Definition of alkaloids

تعريف كلمة قلويدات alkaloids ليس بسيطاً وفى الكثير من الأحيان تسبب نوعاً من الإختلاف بين العلماء والباحثين. هذه الصعوبة فى التعريف لهذه المجموعة من المركبات الطبيعية يرجع أساسه إلى التشابه بين القلويدات وبعض المركبات الأخرى فعلى سبيل المثال لا توجد فروق محددة بينها وبين الأمينات المعقدة فى النبات. مصطلح قلويد alkaloid مشتق من الكلمة العربية القلوى " al-qali" وهو النبات التى عزلت منه الصودا لأول مرة. كما يشار إلى أن مصطلح قلويدات alkaloids عرف لأول مرة فى عام 1819م بواسطة العالم Meiβner وهو صيدلى ألمانى حيث لاحظ أن هذه المركبات تشبة القلوى " alkali-like " لذلك أطلق عليها القلويدات alkaloids.

وضعت العديد من التعاريف للقلويدات لوصف هذه المجموعة لكن بالرغم من ذلك لم يغطى أى من هذه التعاريف كل خصائص القلويدات لذلك غالباً ما يذكر بعض الإستثناءات عن هذه التعاريف، وسنذكر هنا بعضاً من هذه التعاريف كما ذكرت فى بعض المراجع العلمية المختصصة. فمثلاً تعرف القلويدات على أنها " مركبات مشتقة من النبات وفعالة بيولوجياً ودوائياً وهى مركبات قاعدية تشتق من الأحماض الأمينية وتحتوى على واحدة أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة والتى تحتوى النيتروجين" كما يمكن تعريفها بطريقة أخرى على أنها " مشتقات نباتية لها صفة القاعدية تحتوى ذرة نيتروجين على الأقل ولها خصائص فسيولوجية مميزة على الإنسان والحيوان". أو على أنها "مركبات ذات وزن جزيئى صغير تحتوى على النيتروجين توجد بصفة أساسية فى النبات لكن بدرجة أقل فى الكائنات الأخرى". كما يعرف العلماء البيولوجين القلويدات على أنها "مركبات فعالة بيولوجياً ذات حلقات غير متجانسة والتى تحتوى على النيتروجين والتى لها استعمالات دوائية وطبية وإيكولوجية". من

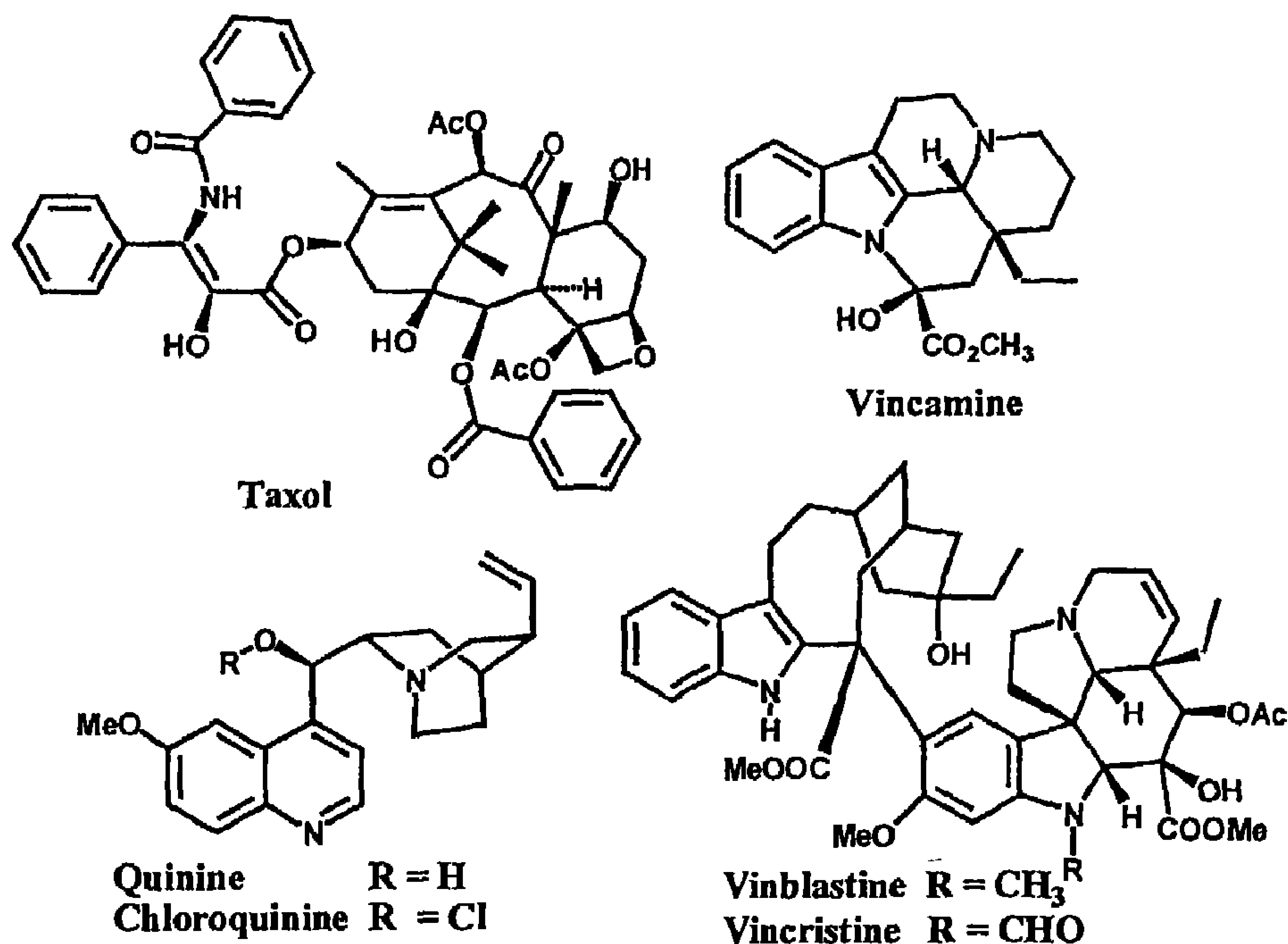
الناحية الكيميائية تعرف القلويدات على أنها " مجموعة من المركبات المعقدة والتى تحتوى على حلقات غير متجانسة تحتوى النيتروجين والتى لها نشاط فسيولوجى عالى وغالباً ما تكون سامة وتحتفظ بخصائصها القاعدية". كما ذكر الكيميائين تعريف أخر على أن القلويدات مركبات طبيعية تحتوى النيتروجين والذى يوجد فى معظمها فى صورة حلقات غير متجانسة وهذا التعريف ذكر أن الأحماض الأمينية والببتيدات والأحماض النووية والسكريات الأمينية والمضادات الحيوية لا تعتبر من القلويدات.

على العموم كل من التعاريف السابقة لها بعض الإستثناءات التى تجعل بعض مركبات القلويدات لا تدخل تحت مظلتها كما أن بعض المركبات الأخرى غير القلويدات تدخل تحتها. لذلك وضع بعض المتخصصين بعض الصفات العامة للقلويدات فمثلاً الباحثين Winterstein and Tier ذكروا بعض الخصائص العامة للقلويدات على أنها: 1) ذات سمية عالية أو ذات سمية منخفضة وتؤثر مباشرة على الجهاز العصبى، 2) تحتوى على نيتروجين فى حلقة غير متجانسة ، 3) تخلق من الأحماض الأمينية ونواتجها الوسطية ، 4) محددة التوزيع فى الطبيعة. وفى تعريف أخر للباحثين Watler and Nowacki أوضحا أن من خصائص القلويدات أنها لابد أن تحتوى على النيتروجين فى تركيبها وهذا النيتروجين يكون على الأقل متصل بذريتين من الكربون. كما أوضح أن هذه المركبات لابد أن تحتوى على الأقل على حلقة واحدة وليس من الضرورى أن تكون غير متجانسة. كما بينا أن القلويدات لا تكون جزء من المركبات الحيوية الكبيرة مثل الفيتامينات أو الهرمونات. حديثاً أعتبر الباحث Sengbush أن القلويدات هى مجموعة من المركبات المحتوية على النيتروجين وأن معظمها عقاقير.

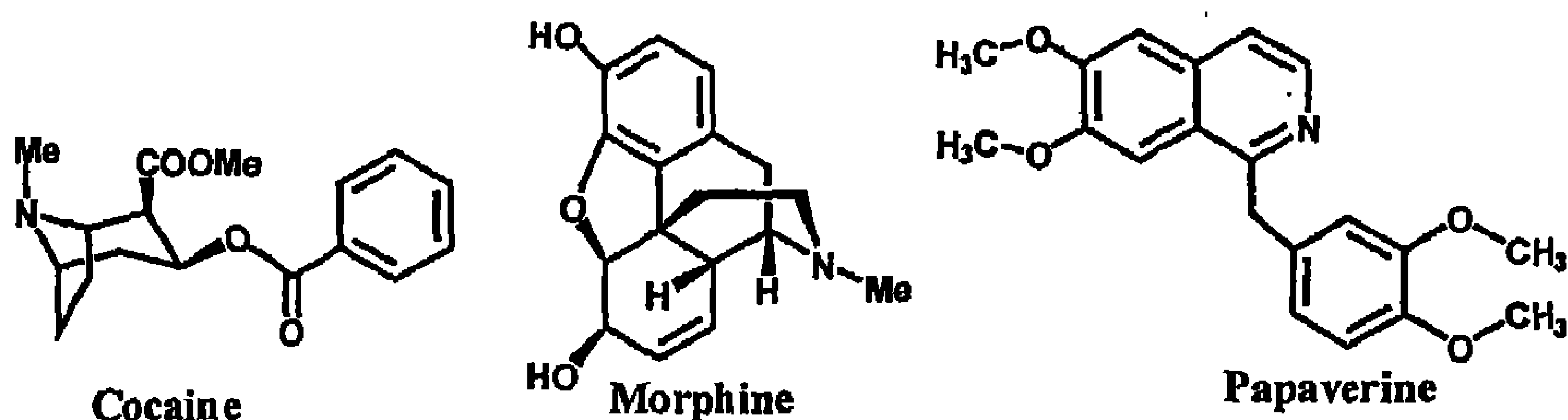
من الناحية الطبية تعرف القلويدات على أنها مجموعة من المركبات التى تحتوى على نيتروجين ومن مصدر نباتى وأنها غالباً معقدة التركيب ولها وزن جزيئى عالى وغالباً ما توجد فى صورة حلقات غير متجانسة وربما تحتوى على أمينات أولية أو ثانوية أو ثالثية أو فى صورة أملاح أمونيوم رباعية وأن القلويدات قليلة الذوبان فى الماء لكن تذوب فى الميثانول والبنزين والإثير والكلورفورم وأن للقلويدات فعل فسيولوجى قوى وأنها تستخدم بكثرة فى مجال الطب كأدوية، بالرغم من أن بعض القلويدات قد تكون سامة جداً حتى على الجرعات الصغيرة جداً.

على أى حال فإن القلويدات تعرف على أنها مجموعة كبيرة من المركبات والتى لها نشاط بيولوجى وفسيولوجى ودوائى وكيميائى. وكان للقلويدات دوراً بارزاً فى علاج والتغلب على العديد من الأمراض وتطوير أدوية فعالة لها مثل أدوية الملاريا والسرطان وسرطان الدم ومرض الباركنسون وغيرها. فعلى سبيل المثال أستخدمت القلويدات فى تطوير أدوية للملاريا مثل quinine و chloroquinine وأدوية ضد السرطان مثل taxol وvinblastine و vincristine والمركبات التى تحسن من الدورة الدموية vincamine كما هو موضح فى شكل 4-1.

العديد من القلويدات تؤثر على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وتسبب تغيرات فى الوظيفة ويكون لها تأثير مسبب للإدمان مثل cocaine و morphine و papaverine كما هو موضح فى شكل 4-2.



شكل 4-1. بعض القلويدات ذات الأهمية العلاجية الكبيرة.



شكل 4-2. بعض القلويدات ذات التأثير القوى على الجهاز العصبى المركزى.

3. تقسيم القلويدات

يمكن أن تقسم القلويدات إلى مجموعات على أساس واحد أو أكثر من الأسس التالية: 1) المصدر سواء كانت نباتية أو حيوانية أو من الكائنات الحية الدقيقة، 2) الهيكل البنائى أو الكربونى التى تدخل فيه ذرة النيتروجين ويوجد هنا العديد من الأقسام مثل pyrolidine و piperidine و pyridine

وغيرها كما هو موضح فى جدول 4-1 وشكل 4-3، 3) طريقة التخليق والأحماض الأمينية الداخلة فى التخليق أو المشتقة منها.

بصفة عامة يمكن تقسيم القلويدات إلى ثلاث أقسام تبعاً للأحماض الأمينية الداخلة فى تخليقها والتركيب الكيميائى وهذه المجاميع هى:

أ. القلويدات التقليدية True alkaloids

وهى القلويدات المشتقة من الأحماض الأمينية وبها حلقة غير متجانسة تحتوى النيتروجين، وهذه مركبات عالية النشاط البيولوجى حتى على التركيزات المنخفضة. وهى تتكون من الأحماض الأمينية مزالة الكربوكسيل decarboxlated amino acids وجزء أخر لا يحتوى على النيتروجين. وتتخلق هذه المركبات من الأحماض الأمينية مثل L-tryosine و -L ornithine و L-lysine وL-phenylalanine وL-histidine و -L tryptophane ومن أمثلة المركبات فى هذا القسم cocaine و quinine و dopamine وmorphine و usambarensine.

ب. القلويدات غير التقليدية Protoalkaloids

وهى مركبات تشتق من الأحماض الأمينية ولكن ذرة النيتروجين ليست داخلة فى حلقة غير متجانسة ، وهذه المركبات بها حلقة مغلقة وهى تمثل الأقلية فى كل أقسام القلويدات وتشتق هذه المركبات من الأحماض الأمينية -L tryosine و L-tryptophane ، ومن أمثلتها hordenine و mescaline و yohimbine.

جـ. القلويدات الكاذبة Pseudoalkaloids

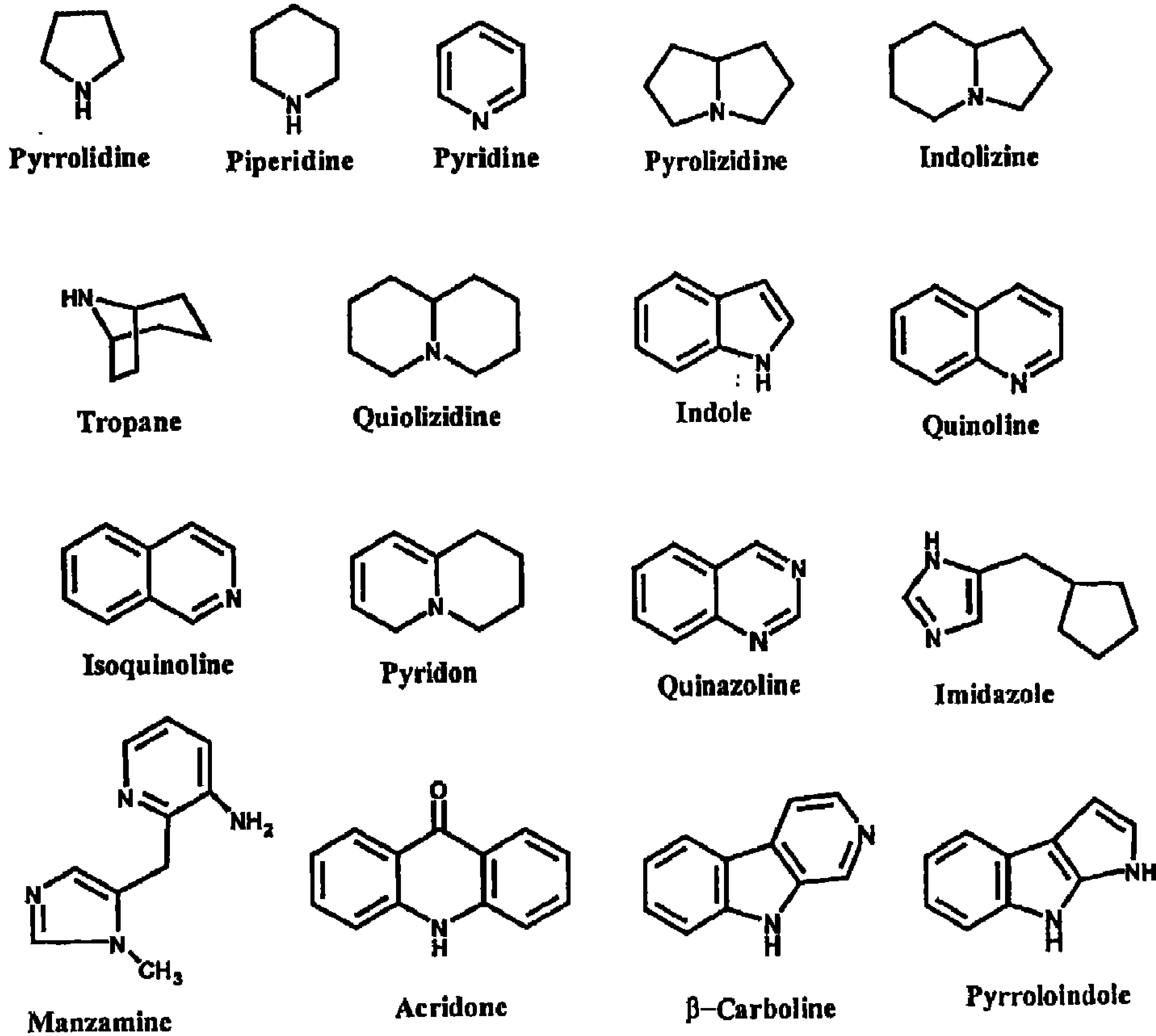
هى مركبات الهيكل الكربونى لها ليس مشتق من الأحماض الأمينية، لكن هذه المركبات لها علاقة بالأحماض الأمينية حيث يمكن أن تخلق من المركبات البادئة للأحماض الأمينية precursors أو المواد المتحولة من الأحماض الأمينية postcursors. كما أن هذه المركبات يمكن أن تخلق من مواد بادئة أخرى عدا الأحماض الأمينية، ودائماً تدخل ذرة النيتروجين على المركب فى المراحل النهائية كما فى حالة القلويدات التربينية أو القلويدات الإستيرويدية. وتشمل هذه المركبات caffeine و solanidine و ephedrine و capsaicin و coniine و theobromine و pinidine.

يوضح شكل 4-2 بعض الأمثلة لهياكل مجاميع القلويدات المختلفة، وكما هو واضح أن هناك تنوع كبير فى هذه الهياكل مما يعطى فى المقابل تنوعاً فى الفاعلية البيولوجية لهذه المركبات. كما يوضح جدول 4-1 الأقسام المختلفة للقلويدات والأحماض الأمينية المشتقة منها وكذلك أمثلة لبعض من المركبات التابعة لكل قسم. وسوف نعرض لاحقا فى هذا الباب أهم هذه المجاميع بشكل من التفصيل.

4. تواجد وتوزيع القلويدات فى النبات

تتركز القلويدات فى النباتات الراقية حيث أنها من النادر أن تكون فى النباتات غير الراقية. تتواجد القلويدات فى النباتات ثنائية الفلقة أكثر من تواجدها فى النباتات الأحادية الفلقة. هناك عدد من العائلات الغنية بالقلويدات مثل العائلة الدفلية Apocynaceae و والعائلة الفوبية Rubiaceae والعائلة الباذنجانية Solanaceae والعائلة الخشخاشية Papaveraceae . كما أن هناك بعض العائلات لا تحتوى على قلويدات مثل العائلة الوردية Rosaceae

والعائلة الشفوية Labiatae . كما وجد أن بعض القلويدات توجد فى عدد من الأجناس لكن الغالب أنها توجد فى الأنواع القريبة. من النادر أن يحتوى النبات الواحد أكثر من نوع من القلويدات. كل القلويدات فى النبات الواحد يكون لها نفس طريقة التخليق الحيوى. القلويدات توجد فى كل الأجزاء النباتية لكن أحياناً توجد فى جزء واحد من النبات. يختلف تركيز القلويدات من جزء لآخر من أجزاء النبات كما أن بعض الأجزاء قد لا تحتوى على قلويدات. أحياناً قلويدات مختلفة تتكون فى أجزاء مختلفة من النبات. تركيز القلويدات فى النباتات يختلف بشدة بإختلاف نوع النبات.



شكل 4–2. معظم الهياكل البنائية لأقسام القلويدات المختلفة.

5. وظائف القلويدات فى النبات

يعتقد أن للقلويدات دوراً فسيولوجياً وبيئياً هاماً للنبات مثلها فى ذلك العديد من المركبات الطبيعية النباتية. ويمكن تلخيص الدور المحتمل للقلويدات فى النباتات فى النقاط التالية:

أ. توفير الحماية والوقاية للنبات ضد الحشرات وأكلات الأعشاب حيث أن معظمها طعمه مر.

ب. فى بعض الحالات تكون القلويدات هى النواتج النهائية لإزالة المواد السامة من النبات.

جـ. تعمل كمصدر للنيتروجين فى حالة نقص النيتروجين.

ء. فى بعض الأحيان تعمل كمنظمات نمو وذلك فى بعض أنظمة الميتابولزم.

هـ. يمكن أن تستخدم كمصدر للطاقة فى حالة نقص ثانى أكسيد الكربون.

6. تأثير القلويدات على الإنسان

العديد من القلويدات لها نشاط عصبى neuroactive حيث أنها ترتبط المستقبلات العصبية فى نهايات الأعصاب وهذا متوقع لإن القلويدات بها أجزاء من تركيبها تشابهه المواد الناقلة للإشارات العصبية neurotransmitters والتى ترتبط بالمستقبلات. كما أن بعضها يتداخل مع نقل الإشارة العصبية من خلال التأثير على نفاذية الأغشية وتخليق البروتين. هذه التأثيرات تجعل القلويدات تسبب تأثيرات فسيولوجية وسلوكية مختلفة. فالقلويدات على الجرعات العالية تكون شديدة السمية ومميتة، لكن على

الجرعات القليلة لها تأثير علاجى ودوائى مثل أسترخاء العضلات ومهدئات ومسكنات وأدوية للسرطان ومواد مخدرة.

هناك مجموعة من القلويدات تؤثر على القوى العقلية Psychoactive alkaloids وعلى الرغم من هذه المجموعة تمثل نسبة بسيطة من القلويدات إلا أنه يتم التركيز عليها بشدة حيث أنها تؤثر على الجهاز العصبى المركزى ومن أنواع هذه المركبات: 1) المواد المنبهة أو المنشطة stimulants ومنها caffeine و cocaine و ephedrine . 2) المهلوسات hallucinogens ومنها mescaline و psilocybin . 3) المهدئات depressants منها morphene و codeine و heroin (شكل 4-3).

7. تسمية القلويدات

تسمى القلويدات أسماء دارجة أو شائعة trivial names وتكون هذه التسمية على عدد من الأسس مثل:

أ. اسم الجنس كمثال مركب atropine من نبات *Atropa belladonna*

ب. اسم النوع مثل cocaine من نبات *Erythroxylum coca* ومركب harmaline من نبات الحرمل *Peganum harmala*

جـ. الاسم الشائع للكائن المنتج للمركب مثل مركب ergotamine من فطريات ergot.

ء. الفعل الفسيولوجى للنبات أو المركب مثل emetine والذى يسبب التقيء.

جدول 4-1. الأقسام الرئسية للقلويدات وبعض أمثلة للمركبات التابعة لها.

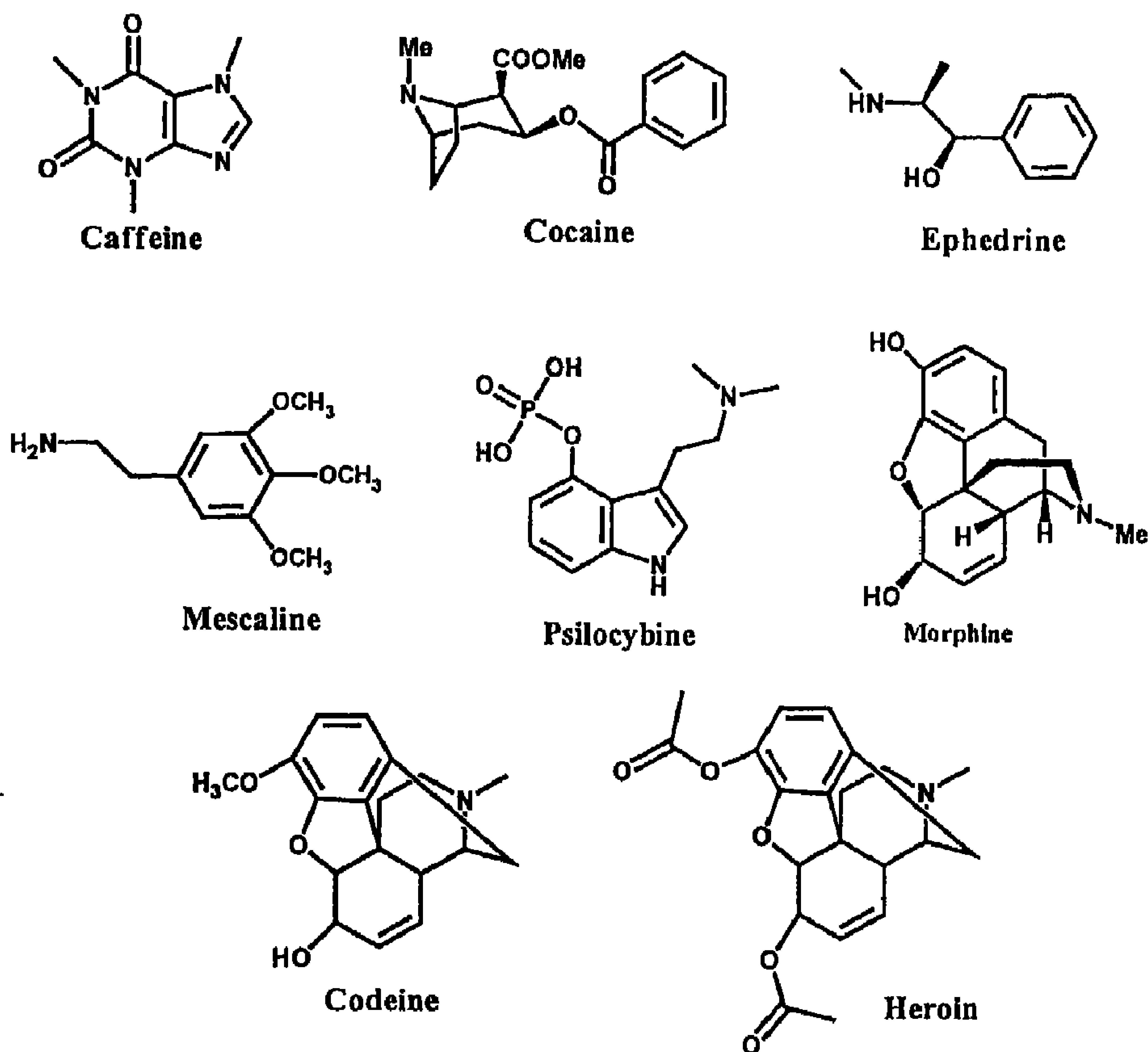
الحمض الأمينى المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
	True alkaloids القلويدات الحقيقة	
الأورنيثين L-Ornithine	البيروليدين Pyrrolidine	Cuscohygrine, Hygrine
	التروبان Tropane	Atropine, Cocaine, Hyoscyamine, hyoscine
	البيروليزيدين Pyrrolizidine	Acetylllycopsamine, Europine, Ilamine Meteloidine, Retronecine
الليسين L-Lysine	البيريدين Piperidine	Piperidine, Anaferine, Lobeline, Pelletierine, Piperidine, Piperine
	الكينوليزيدين Quinolizidine	Quinolizidine, Cytisine, Lupanine, Sparteine
	الإندوليزيدين Indolizidine	Castanospermine, Swansonine
التيروسين L-Tyrosine	الفينايل إثايل أمين Phenylethylamine	Adrenaline, Dopamine, Noradrealine, Tyramine
	التيتراهيدروأيزوكينولين Tetrahydroisoquinoline	Codeine, Morphine Papaverine, Tetrandrine, Thebaine, Tubocurarine
التيروسين أو الفينايل أمين L-Tyrosine or L-Phenylanine	الفينايل إيثايل أيزوكينولين Phenethylisoquinoline	Autumnaline, Crinine Floramultine, Galanthine, Lycorine, Lycorenine, Maritidine
التريابتوفان L-Tryptophan	الأندول Indole	Arundacine, Arundamine Tryptamine, Harmine Ajmalicine, Catharanthine
	الكينولين Quinoline	Quinoline, Quinine Quinidine
	البيرولوندول Pyrroloindole	Chimonantheine Corynantheine Corynantheidine
	الأرجوت Ergot	Ergobine, Ergotamine Ergocryptine

جدول 4-1."تابع".

الحمض الأمينى المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
True alkaloids القلويدات الحقيقة		
الهيستيدين L-Histidine	الإيميدازول Imidazole	Histamine, Pilocarpine Pilosine
	المانزامين Manzamine	Xestomanzamine A Xestomanzamine B
حمض الأنثارانيليك Anthranilic acid	الكينازولين Quinazoline	Peganine
	الكيونولين Quinoline	Acutine, Bucharine Dictamnine, Foliosidine, Glycoperine, Helietidine Maculosine, Perforine Skimmianine
	الأكريدون Acridone	Acronycine, Rutacridone
Nicotinic acid	Pyridine	Pyrrolidine, Anabasine Cassinine, Celapanin Evoline, Evonoline Evorine, Maymyrsine Nicotine, Regelidine Wilforine
Protoalkaloids القلويدات غير الحقيقية		
التيروسين L-Tyrosine	الفينايل إيثيل أمين Phenylethylamin e	Hordenine, Mescaline
التريابتوفان L-Tryptophan	التربين أندول Terpenoid indole	Yohimbine

جدول 4-1."تابع".

الحمض أو المركب المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
	القلويدات الكاذبة Pseudoalkaloids	
الأسيتيت Acetate	السسكيوتربين Sesquiterpene	Cassinine, Celapanin Evonine, Evorine Maymyrsine, Wilforine
حمض البيروفيك Pyruvic acid	الإفيدرا Ephedra	Cathine, Cathinone Ephedrine, Norephedrine
حمض الفيروليك Ferulic acid	الأروماتية Aromatic	Capsaicin
الجيرانيول Geraniol	التربين Terpenoid	Aconitine, Actinidine Atisine, Gentianine
الصابونينات Saponins	الستيرويدات Steroid	Conessine, Cyclopamine Jervine, Pregnenolone Protoveratrine A Solanidine, Solasodine Squalamine, Tomatidine
الأدينين / الجوانين Adenine/ Guanine	البيورين Purine	Caffeine Theobromine Theophylline



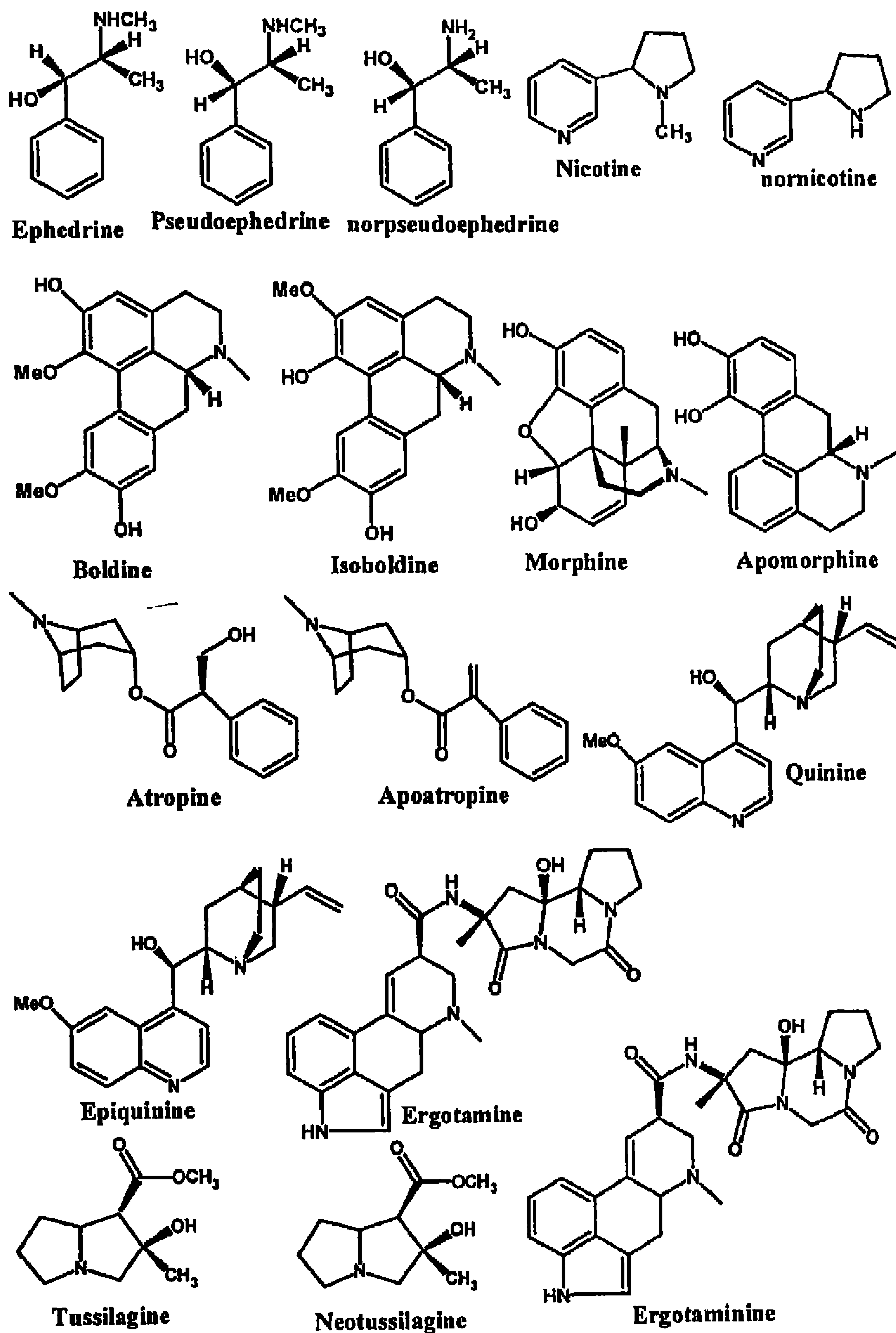
شكل 4-3. التركيب الكيميائى لبعض القلويدات المؤثرة على القوى العقلية psychoactive alkaloids .

هـ. اسم المكتشف أو الذى قام بالعزل والتعرف مثل pelletierine نسبة إلى Pelletier .

و. الخصائص الفيزيائية للمركب مثل hygrine نسبة إلى القدرة على إمتصاص الماء أو خاصية hygroscopic property .

ز. أخرى مثل مركب morphene والمشتق من كلمة فى الأساطير اليونانية القديمة وهى Morpheus والتى تعنى الأحلام الجيدة أو السعيدة.

كمـا تأخـذ أسـماء القلويـدات البـديات prefixes و بعـض النهايـات suffixes والتى لها دلالات تركيبية معينة فعلى سبيل المثال كلمة nor تعنى إزالـة مجموعـة الميثيـل أو ذرة النيتـروجين أو مجموعـة الميثوكسـى كمـا فـى المركبـات pseudoephedrine و norpseudoephedrine و مركبـات nicotine و nornicotine كما هو موضح فى شكل 4-4. ومقطع apo والـذى يعنـى فقـد أو إزالـة المـاء dehydration كمـا فـى حالـة مركـب morphene و apomorphene و مركب atropine و apoatropine. كما أن هناك مقاطع epi و neo و psedo و iso وهى تعنى أنواع مختلفة من المشابهات مثل مركب quinine و epiquinine ومركب quinidine و epiquinidine وكـذلك مركـب ephedrine و pseudoephedrine ومركـب boldine و isoboldine ومركـب tussilagine و neotussilagine ومقطع seco ويعنـى فتح بعض الحلقات. وهنـاك بعض النهايات التى لها دلالات مثل مقطع dine والتى تعنى التشابه كما فى مركبى quinidine و cinchonidine فهمـا مشـابهات ضـوئية مـن مركبـى quinine و cinchonine علـى الترتيـب. ومقطـع inine ويعنـى الفاعليـة البيولوجيـة المنخفضـة كمـا فـى حالـة قلويـدات ergot فنجـد أن مركـب ergotaminine أقل فاعلية من مركب ergotamine.



شـكل 4-4. التركيـب الكيميـائى لعـدد مـن مركبـات القلويـدات يوضـح دلالات مقاطع البدايات والنهايات فى الأسماء وعلاقتها بالفروق التركيبية.

8. الخصائص العامة للقلويدات

أ. غالبية القلويدات تكون فى صورة صلبة بلورية عديمة اللون وإن كان بعضها فى صورة بودرة وبعض منها ملون مثل colchicine و berberine صفراء اللون و canadine لونه برتقالى و ملح sanguinarine لونه أحمر نحاسى. بعض من القلويدات سائلة إما أن تكون متطايرة مثل النيكوتين و coniine وإما أن تكون غير متطايرة مثل pilocarpine .

ب. القلويدات غالباً تذوب فى الكحولات والمذيبات العضوية ولا تذوب فى الماء ، أما الأملاح فتذوب فى الماء و لا تذوب أو ضعيفة الذوبان فى المذيبات العضوية.

جـ. تختلف الفاعلية البيولوجية لبعض مشابهات القلويدات فمثلاً l-ephedrine أكثر فاعلية 3.5 مرة من d-ephedrine و l-ergotamine أكثر فاعلية من d-ergotamine من 3–4 مرات وكذلك الصورة d-tubocurarine أعلى فاعلية من الصورة l-tubocurarine . مركب l-quinine يستخدم ضد الملاريا d-isomer له مركب quinidine له تأثير على إرتفاع ضربات القلب. المخلوط الراسيمي من dl-atropine هو الفعال بيولوجياً.

ء. النيتروجين يوجد فى القلويدات فى عدة صور مثل أمينات أولية primary amines مثل norephedrine أو فى صورة أمينات ثانوية secondary amines مثل ephedrine أو أمينات ثالثية tertiary amines مثل atropine أو أملاح أمونيوم رباعية Quaternary ammonium slats مثل d-tubocurarine .

هـ. تختلف قاعدية القلويدات على حسب التركيب وصورة النيتروجين فى المركب فالأمينات الثانوية أكثر قاعدية من الأولية، والأولية أكثر قاعدية من الثالثية. والأمينات الأليفاتية أو المشبعة أكثر قاعدية من الأمينات الأروماتية. وتقسم القلويدات تبعاً للقاعدية إلى: قواعد ضعفية مثل الكافين caffeine وقواعد قوية مثل الأتروبين atropine و القلويدات الأمفوتيرية مثل المورفين morphine وnarceine والقلويدات المتعادلة colchicine.

و. القلويدات تتحطم بالحرارة عدا strychnine والكافين. كما أنها تتفاعل مع الأحماض وتكون أملاحاً، كما أنه فى محاليل الأحماض المخففة تحلل إستراتها والأحماض المركزة تنزع الماء من بعض القلويدات مثل تحول atropine و morphine إلى apoatropine وapomorphine، أو ‘حداث إزالة الميثيل demethylation مثل codeine. فى محالبل القلويات المخففة تحرر القلويدات من أملاحها، وقد تسبب تكون المشابهات مثل تحول hyoscyamine إلى atropine. قد تكون القواعد أو القلويات أملاحاً مع القلويدات التى تحتوى مجاميع كربوكيسلية مثل narceine. أما القلويات القوية فقد تكون أملاحاً مع القلويدات الفينولية وقد تعمل على تحلل إسترات القلويدات مثل atropine و cocaine وphysostigmine والأميدات القلوية amide alkaloids، كما أن القلويات القوية تسبب فتح حلقة اللاكتون.

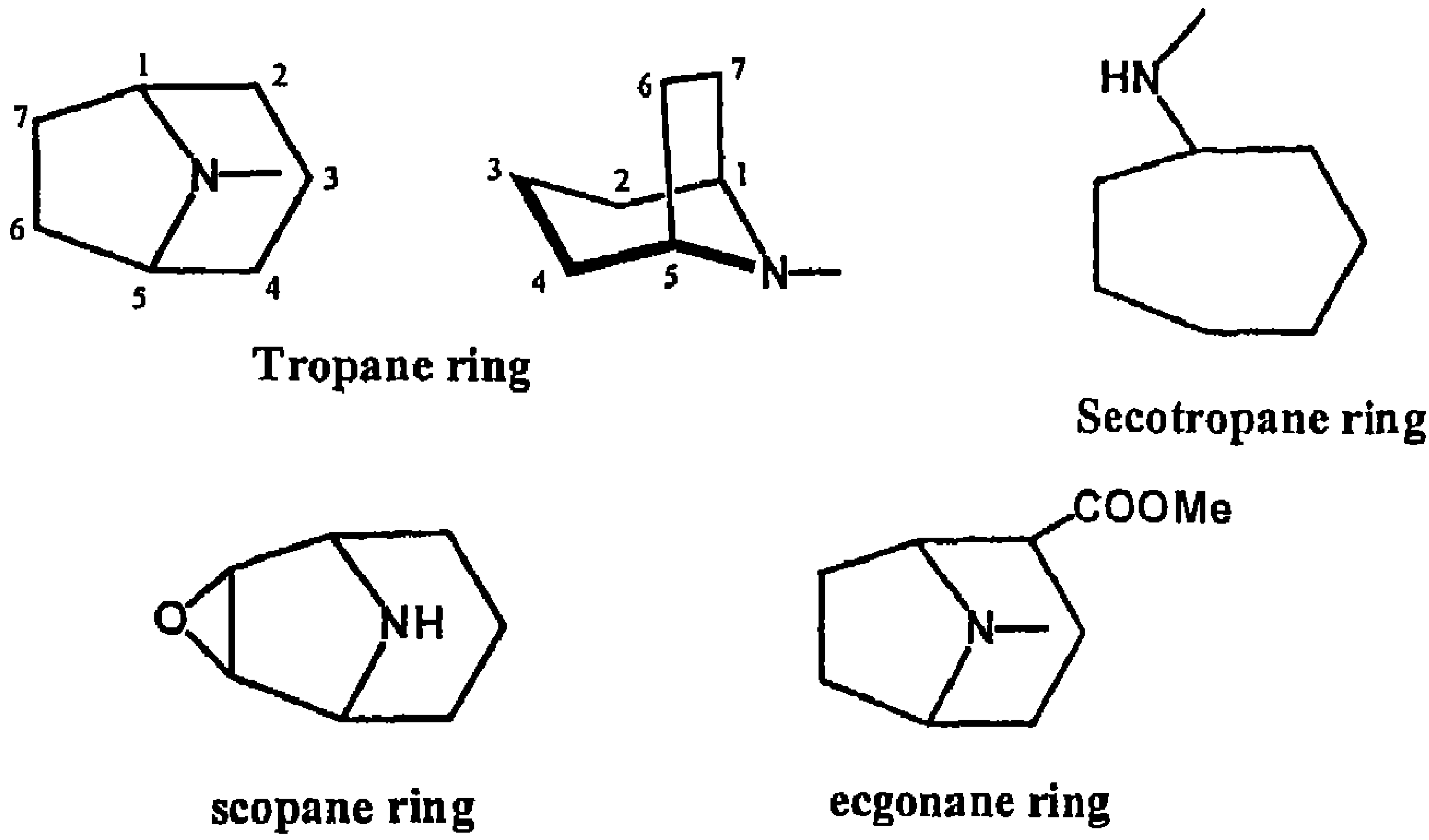
ز. بعض القلويدات غير ثابتة فى الضوء والأكسجين فمثلاً يتحول eserine إلى rubreserine ويتحطم reserpine عند التعرض للضوء والأكسجين.

9. أقسام القلويدات الهامة

أ. قلويدات التروبان Tropane alkaloids

قلويدات التروبان تشتق من الأحماض الأمينية الأرونيثين ornithine و الأروجينين arginine وتحتوى هذه المجموعة على شق التروبين tropane وهى عبارة عن تركيب ثنائى الحلقة bicyclic tropane system والتى تتكون من حلقة سباعية مع وجود قنطرة تحتوى النيتروجين بين ذرتيى الكربون 1 و5 وتحمل ذرة النيتروجين مجموعة الميثيل (شكل 4–5). ويمكن أن يسمى هذا النظام الحلقى nortropanes والذى فيه تغيب مجموعة الميثيل على النيتروجينية. كما يوجد مجموعة أخرى تسمى secotropane والذى فيه تفتح القنطرة النتروجينية. كما أن هناك قسم أخر من المركبات تسمى scopanes وفيها يحدث تدخل مجموعة إيبوكسيد على حلقة tropane . كما أن هناك قسم من قلويدات التروبان تدخل مجموعة ميثيل إستر على ذرة الكربون رقم 2 فى الهيكل الكربونى لحلقة التروبان.

يتبع هذه المجموعة ما يقرب من 200 مركب. ويمكن أن تقسم هذه المجموعة من المركبات على حسب مصدرها إلى قلويدات التروبان من العائلة الباذنجانية Solanaceous tropane alkaloids ومن أهم القلويدات التى تتبع هذا القسم atropine وهو عبارة عن مخلوط راسيمى من hyoscyamine و مركب hyosciamine و مركب hyoscine (scopolamine) كما هو موضح فى شكل 4-6. المجموعة الثانية و Erythroxylon alkaloids وتوجد فى نبات الكوكا Coca وأهم هذه المركبات cocaine



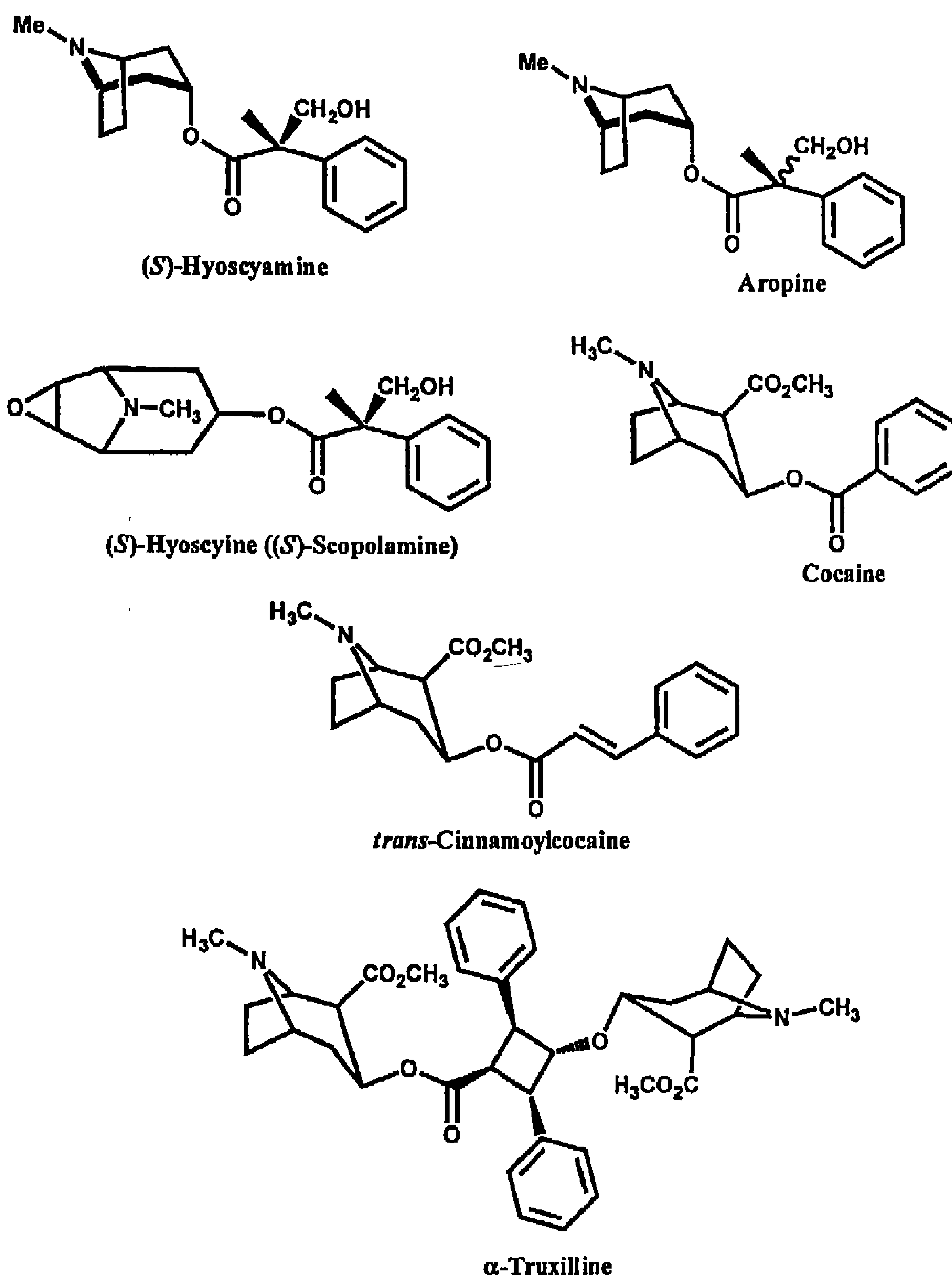
شكل4-5. الأشكال المختلفة للحلقات التى توجد فى الجزء الكحولى المكون لقلويدات التروبان tropane alkaloids.

و cinnamylcocaine و α-truxilline. توجد مركبات قلويدات التروبان فى العائلة الباذنجانية Solanaceace فى نباتات اليبروح mandrake أو *Mandragora officinarum* ونبات السكران henbane أو *Hyoscyamus niger* ونبات ست الحسن *Atropa belladonna* وأجناس الداتورة *Datura* species. كما توجد بعض أفراد هذه المجموعة أيضا فى عائلة Erythroxylaceae خاصة نباتى *Erythroxylum coca* و *E. novogronatense* حيث يحتويان بصفة أساسية على قلويد الكوكايين cocaine ومركبات أخرى مثل *cis* and *trans*-cinnamylcocaine وtruxillines.

ومن أهم مركبات هذه المجموعة مركب (*S*)-hyoscyamine و مركب (*S*)-scopolamine وهما عبارة عن إسترات للكحول الأمينى tropine و scopine مع حمض (*S*)-tropic الذى هو مشتق من الحمض الأمينى phenylalanine كما هو موضح فى شكل 4-6. هذان المركبان يوجدان فى

أفراد العائلة الباذنجانية. أما مركب الأتروبين atropine فهو عبارة عن مخلوط راسيمى من (*S*) and (*R*)-hyoscyamine ويتكون أثناء إستخلاص القلويدات من النباتات. وعلى الرغم من إن (*S*)–hyoscyamine أكثر نشاطاً من *R* فإن الأتروبين هو الأكثر استخداماً. حيث يستخدم الأتروبين ضد التقلصات وفى علاج ألام المرارة، كما يستخدم كمضاد للتسمم (ترياق) فى حالة التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية. وكذلك يستخدم قبل العمليات لتقليل اللعاب والإفرازات التنفسية. مركب (*S*)-scopolamine يستخدم لعلاج الدوار كما يستخدم لتوسيع حدقة العين أثناء الفحص وكذلك لعلاج الربو وإلتهاب الشعب الهوائية المزمن وضد تقلصات الجهاز الهضمى.

النباتات التى تحتوى على hyoscyamine و scopolamine أستخدمت على مر العصور كعقاقير لعلاج الأمراض النفسية وسموم ومنشطات ومسكنات ومنومات. من الأمثلة المشهورة لهذه النباتات نبات ست الحسن أو *Atropa belladonna* وأجناس الداتورة *Datura* species والسكران *Hyoscyamus niger* واليبروح *Mandragora officinarum* فكل هذه النباتات سامة. فعلى سبيل المثال تناول من 5 إلى 10 ثمار من ست الحسن *Atropa belladonna* قد تسبب الوفاة للإنسان البالغ. اسم هذا النبات يعكس هذه السمية العالية فكلمة "Atropa" فهى تشير فى اليونانية القديمة إلى إله المصير أو إله الموت، أما كلمة "Bella donna" تعنى بالإيطالية السيدة الجملية وتشير إلى عادات السيدات التى كانت تستخدم مستخلصات هذا النبات لتوسعة العينين وتبدو جميلات. نباتات العائلة الباذنجانية التى تحتوى على قلويدات التروبان tropane ذكرت فى الأدب كما فى ملحمة هوميروس و أكثر من مرة فى أدبيات شكسبير. الأتروبين تم عزله من نبات ست الحسن فى عام 1833م وكذلك (*S*)–hyoscyamine تم إستخلاصه من نبات السكران فى نفس العام. فى نهايات القرن التاسع عشر



شكل6-4. التركيب الكيميائى لأهم القلويدات التى تتبع مجموعة قلويدات التروبان tropane alkaloids.

تحديداً فى 1881م تم التعرف علية بواسطة Cadenbarg وفى عام 1892م بواسطة Schmidt. حالياً مركب *(S)*–hyoscyamine و *(S)*- scopolamine يتم الحصول عليها من نباتى *Duboisia leichardtii* و *D. Myoporoides* الموجودين فى أستراليا وكذلك من هجين النباتين. المركب المهم الأخر هو cocaine وهو عبارة عن إستر لحمض البنزويك مع قاعدة methylecgonine. يوجد هذا المركب بكميات معقولة فقط فى أوراق نباتى *Erythroxylum coca* و *E. novogranatense* والتى أصلها جبال الأنديز حيث تصل نسبته إلى 1% من الوزن الجاف. التجفيف والتخزين غير المناسبين يسببا فقداً كبيراً فى مركب cocaine. كما تحتوى هذان النباتان على مركبات أخرى مثل *cis* and *trans*-cinnamylcocaine و truxillines. مركب الكوكاين cocaine والذى يمنع إعادة إنتقال الناقلات العصبية الدوبامين dopamine و النورإبينفرين norepinephrine إلى نقاط الشبك العصبى. ويثبط إنزيم monoamine oxidase وهو الإنزيم الذى يحلل dopamine و epinephrine و norepinephrine . هذا يؤدى إلى النشاط وفرط النشوة وتقليل الإحساس بالجوع وتقليل التعب. أما التأثيرات الأخرى فتشمل زيادة معدل ضربات القلب وضغط الدم وتوسعة العين وزيادة سكر الدم وإرتفاع درجة الحرارة. وإذا أستخدم الكوكاين على الأغشية المخاطية فإنه يغلق قنوات الصوديوم ويسبب التخدير الموضعى، لذلك يستخدم كمخدر موضعى فى عمليات العين والأنف والأذن والحنجرة.

يوجد الكوكاين cocaine فى العديد من الصور للاستخدام بطرق غير شرعية حيث أنه واحد من العقاقير التى تستخدم استخداماً خاطئاً، مثل صورة الهيدروكلوريد الذائب فى الماء والذى يكمن أن يحقن أو يشم أو يمضغ. قاعدة الكوكاين الحرة free base والتى يمكن الحصول عليها بإستخلاص الكوكاين من المحاليل القلوية بواسطة الإيثر والذى يتطاير على درجات الحرارة العالية

ويمكن شمه فى الدخان. من الصور الأخرى للحصول على قاعدة الكوكاين هو ترسيب cocaine hydrochloride من المحلول بواسطة بيكربونات الصوديوم.

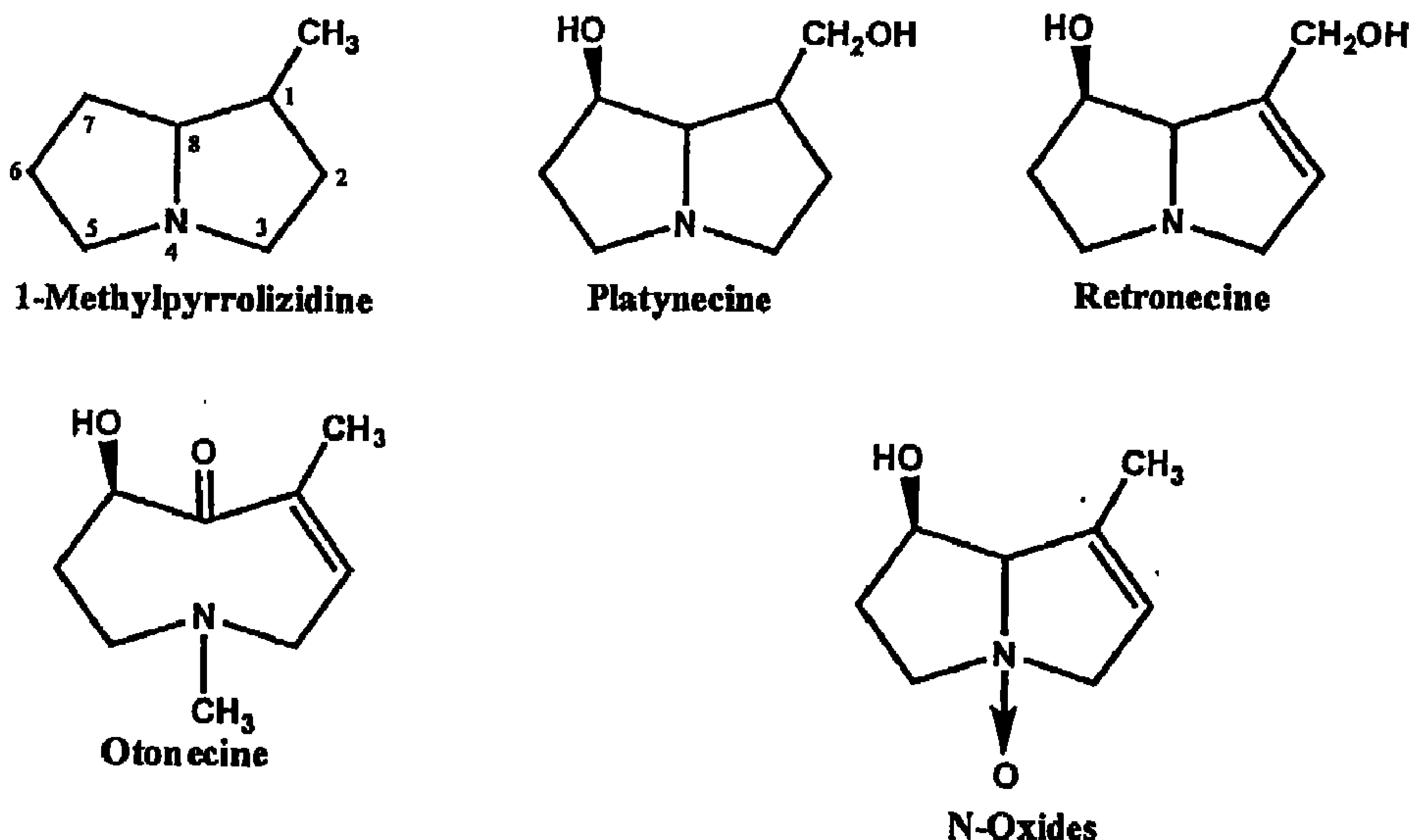
فى أمريكا الجنوبية مضغ أوراق الكوكا نبات *Erythroxylum coca* هو تقليد قديم يرجع إلى 3000 سنة قبل الميلاد، حيث تستخدم للتغلب على الإرهاق والجوع والعطش حيث يفترض أن الأوراق ليس لها القدرة على أن تسبب الإدمان مثل الكوكاين cocaine. الأوراق تمضغ مع كمية قليلة من القلوى مثل بيكربونات الصوديوم والتى تحلل القلويد إلى القاعدة الحرة، نسبة قليلة من الكوكاين تحلل إلى القاعدة الحرة methylecgomine. أوراق نبات الكوكا جلبت إلى أوروبا عن طريق المستعمرين الأسبان وتم عزل الكوكاين من الأوراق فى ستينيات القرن التاسع عشر. وفى عام 1863م حضر الكيميائى الفرنسى Angelo Mariani المقوى Vin Mariani من مستخلص الكوكا وخمور Bordeaux. الصورة غير الكحولية من الكوكا كولا تم إنتاجها فى عام 1886م بواسطة الصيدلى John pemberton والذى خلط مستخلص أوراق الكوكا مع بذور الكولا cola nuts المحتوية على الكافيين مع الصودا. على العموم تستخدم أوراق الكوكا المنزوعة الكوكاين فقط فى صناعة الكوكا كولا.

ب. قلويدات البيروليزيدين Pyrrolizidine alkaloids

قلويدات البيروليزيدين هى عبارة عن إسترات لمركب hydroxylated methyl pyrrolizidine. حيث تتكون من قاعدة تسمى necine و حمض يسمى necic، قاعدةnecine إما أن تكون مشبعة أو غير مشبعة أى توجد رابطة مزدوجة بين ذرتيى الكربون 1 و2 فى الهيكل الرئيسى. القواعد غير المشبعة توجد فى صورتين: الصورة الأولى retronecine type والثانية

تسمى otonecine type كما توجد قلويدات البيروليزيدين فى صورة N-oxides كما هو موضح فى شكل 4-7.

الأحماض التى ترتبط بقواعد necines لتكوين قلويدات البيروليزيدين تسمى أحماض الـ necic وهذا الجزء قد يحتوى على مجموعة كربوكسيلية واحدة أو مجموعتين وعليه يرتبط بمجموعة هيدروكسيل واحدة أو أثنين فى الجزء القاعدى وقد يكون الإستر الناتج حلقى أو غير حلقى. كما هو موضح فى شكل 4-8 والذى يعطى أمثلة لبعض مركبات هذه المجموعة من القلويدات.



شكل 4-7. التركيبات المختلفة لقواعد necines فى قلويدات البيروليزيدين.

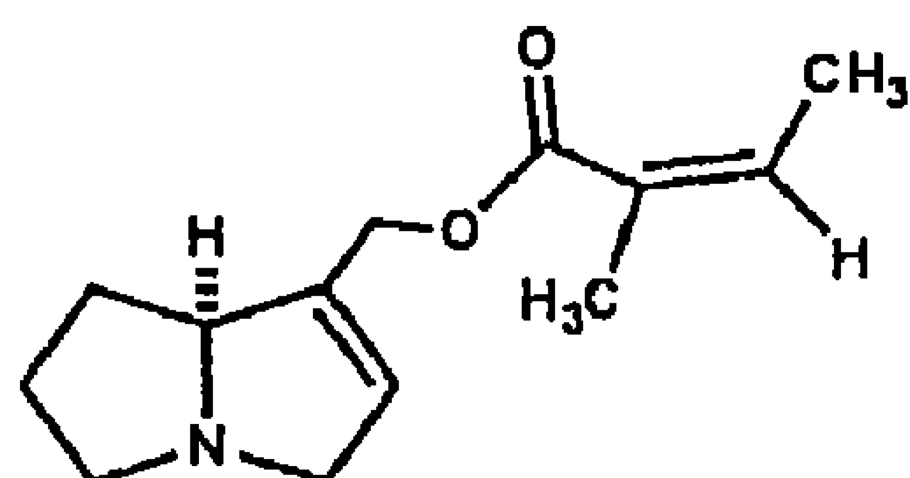
تخلق قلويدات البيروليزيدين أثناء ميتابولزم الأحماض الأمينية، حيث تشتق قواعد necines من الحمض الأمينى الأورنيثين ornithine والحمض الأمينى الأرجينين arginine من خلال نواتج وسطية putrescine و homosperimidine. فى حين يشتق الجزء الحمضى من الفالين valine و الحمض الأمينى الليوسين leucine. تخلق قلويدات البيروليزيدين فى صورة

N-oxides فى جذور أغلب النباتات المنتجة لهذه القلويدات، ثم تنتقل بعد ذلك إلى الأجزاء الخضرية وتتحول إلى الصور الأخرى تبعاً لنوع النبات.

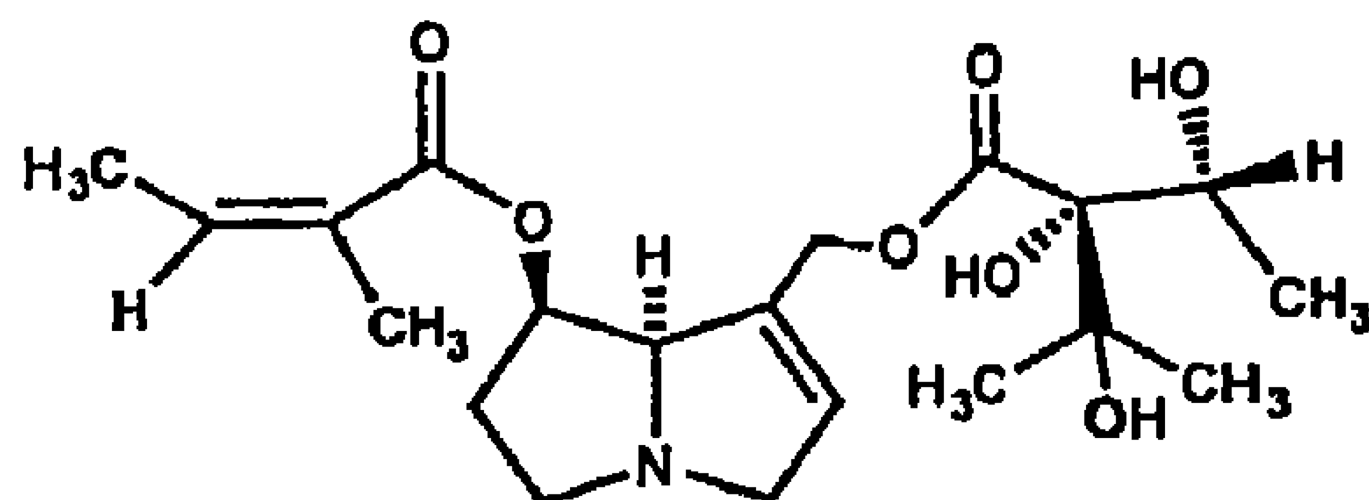
بصفة عامة يوجد خمس أنواع من قلويدات البيروليزيدين هى: senecionines و triangulotines وmonocrotalines وlycopamines و phalaenopsines كما هى موضحة فى شكل 4-9.

يوجد حوالى 350 مركب معروف من هذه المجموعة توزع فى أكثر من 6 آلاف من النباتات أى ما يمثل 3% من النباتات الزهرية المعروفة. بالرغم من ذلك فإن هذه القلويدات تتركز فى بعض العائلات النباتية مثل العائلة المخيطية Boraginaceae والعائلة المركبة Asteraceae والعائلة البقولية Fabaceae والعائلة الأوركيدية Orchidaceae.

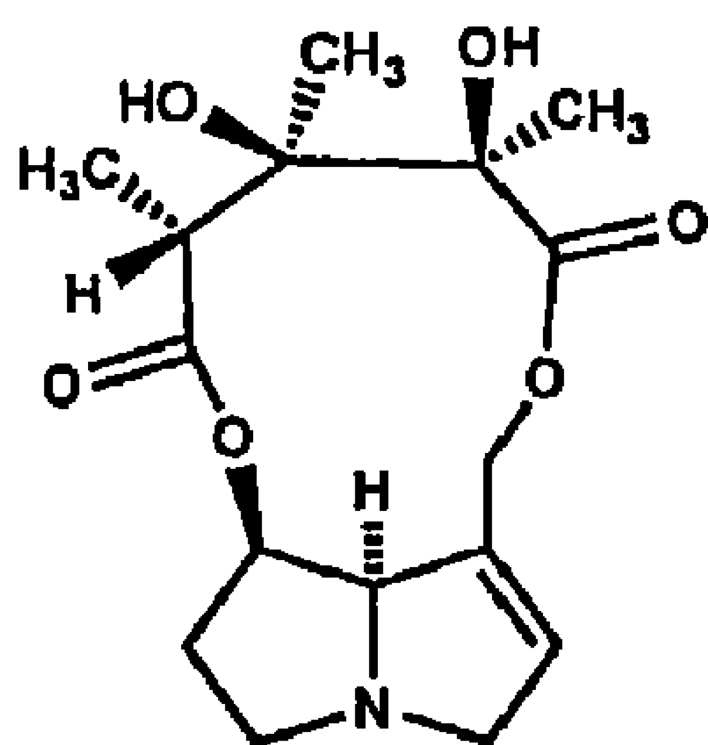
وتعتبر النباتات المحتوية على قلويدات البيروليزيدين من أوائل النباتات التى عرفت بتأثيرها السام. حيث أن مركبات البيروليزيدين أو النباتات المحتوية على هذه المركبات هى المسبب الرئيسى لموت الحيوانات الأليفة فى كل عام. كما أن هذه المركبات يمكن أن تدخل فى السلسلة الغذائية للإنسان عن طريق الحبوب الملوثة ببقايا النباتات التى تحتوى هذه المركبات. يحدث هذا التلوث للحبوب غالباً فى المناطق الجافة وقليلة الأمطار والتى تكون بيئة صالحة لنمو الحشائش التى تحتوى هذه المركبات. أول حالات التسمم حدثت فى عام 1920م فى مدينة كيب تاون فى جنوب أفريقيا نتيجة لتناول خبز مصنوع من قمح ربما كان ملوث بنبات *Senecio burchelli*. من الحالات المشهورة للتسمم هو تأثر أو تسمم أكثر من 35 ألف شخص فى أفغانستان كنتيجة لتلوث الحبوب بنبات من جنس *Heliotropium*.



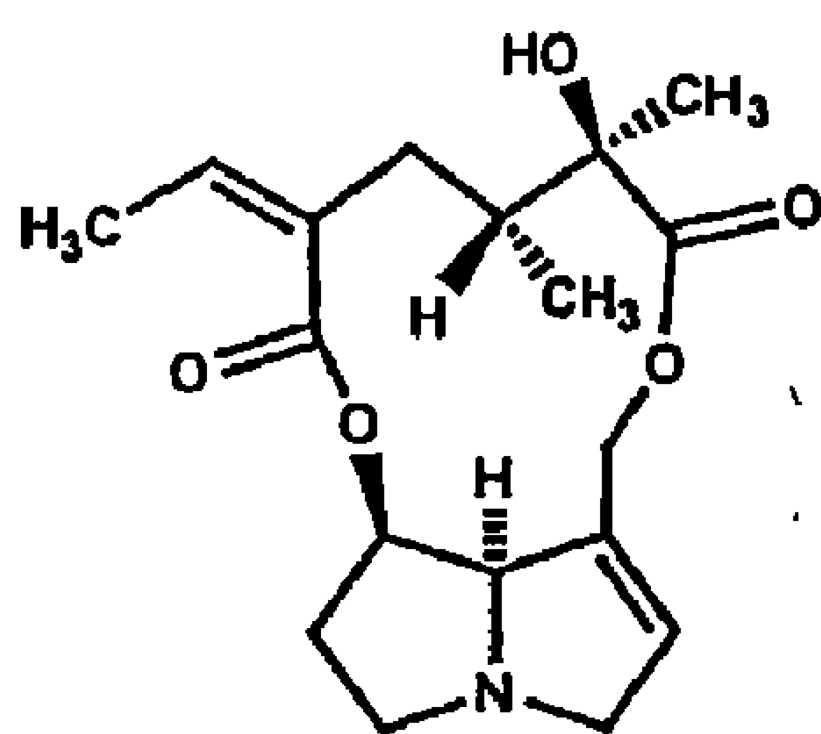
9-Angeloylretronecine



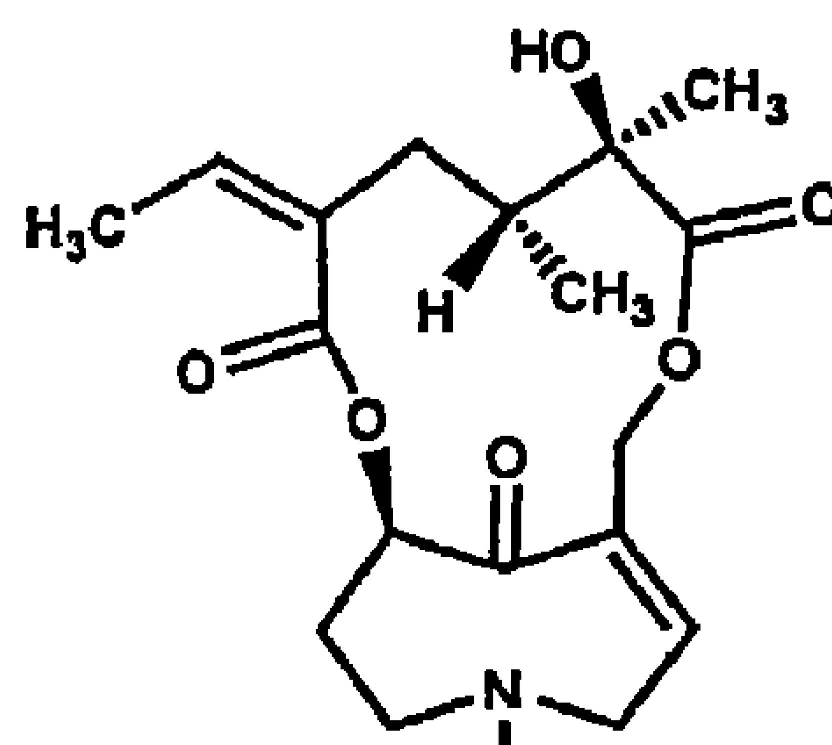
Echimidine



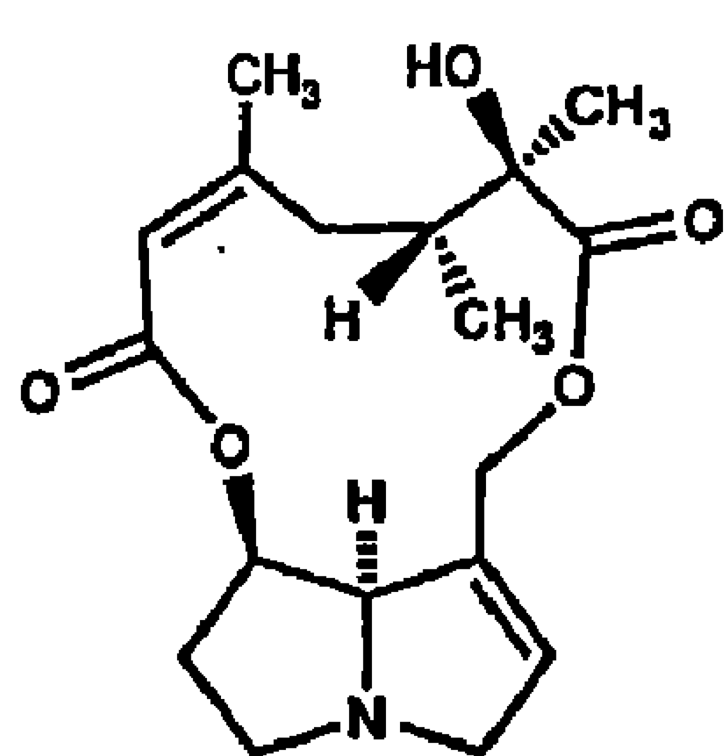
Monocrotaline



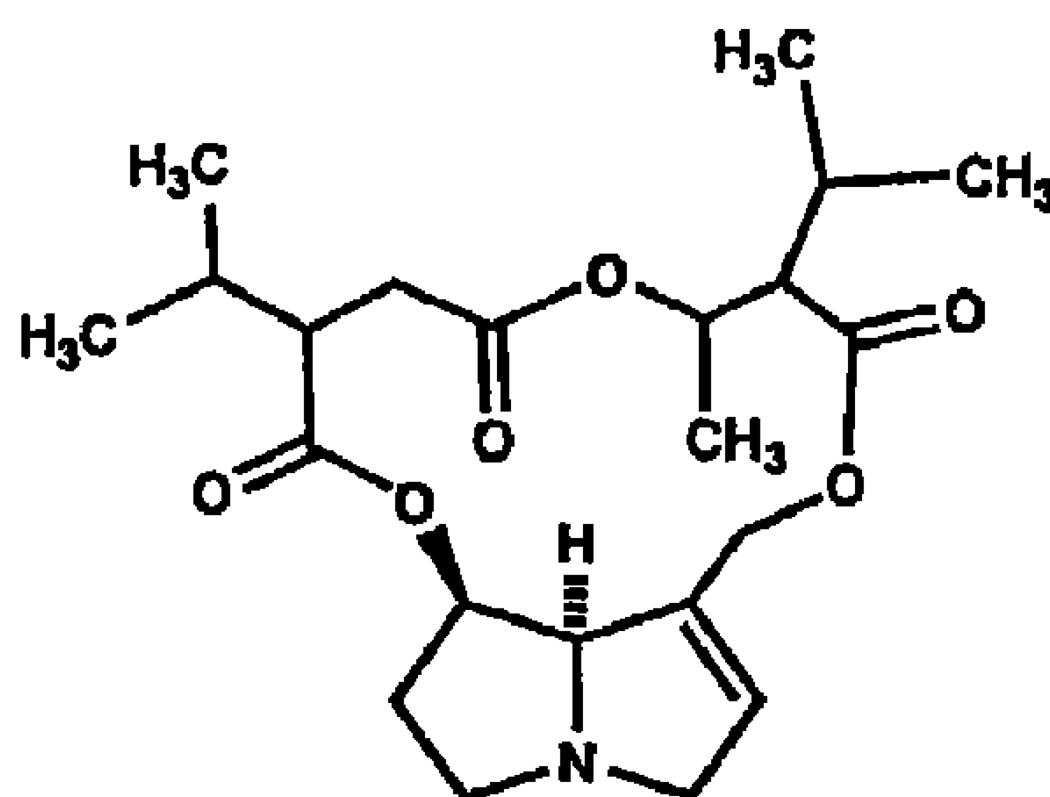
Senecionine



Senkirkine

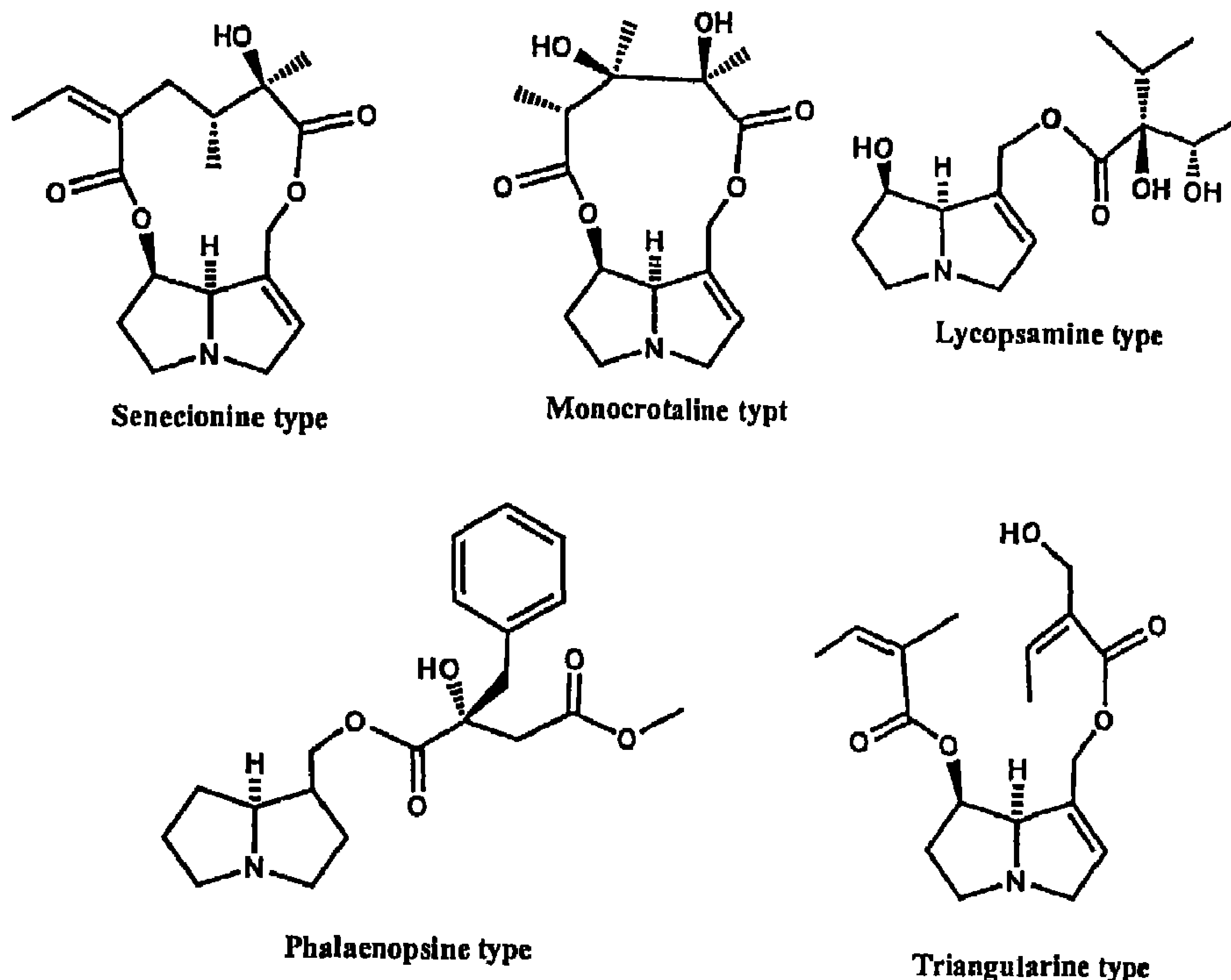


Doronine



Parsonsine

شكل 4-8. أمثلة للتركيب الكيميائى لبعض قلويدات البيروليزيدين توضح الأشكال المختلفة للجزء الحمضى necics لهذه المركبات.



شكل 4-9. الأقسام الرئيسية لقلويدات البيروليزيدين.

العديد من قلويدات البيروليزيدين سامة للكبد hepatotoxic. وتسبب حدوث الطفرات mutagenic وكذلك السرطان carcinogenic ، كما يمكن أن تسبب إنسداد الوريد الكبدى والذى يسبب تليف الكبد والذى بدوره يؤدى إلى فشل الكبد. والسبب الرئيسى للتسمم بواسطة قلويدات البيروليزيدين كما ذكر سابقاً هو تلوث الحبوب بالنباتات التى تحتوى هذه القلويدات وتناول وهضم الأعشاب المحتوية على هذه القلويدات. ملامح التركيب الكيميائى المسئول عن الفعل السام لهذه المركبات هو وجود رابطة مزدوجة بين ذرتيى الكربون 1 و2 فى الهيكل القاعدى ووجود مجموعتيى هيدروكسيل على ذرة الكربون 7 وذرة الكربون رقم 9. وحدوث أسترة لواحدة من مجاميع الهيدروكسيل على الأقل مع سلسلة كربونية متفرعة. فى العديد من الفقاريات والحشرات فإن القلويدات التى فى صورة N-oxides يحدث لها إختزال فى الأمعاء إلى القواعد الحرة وبعد

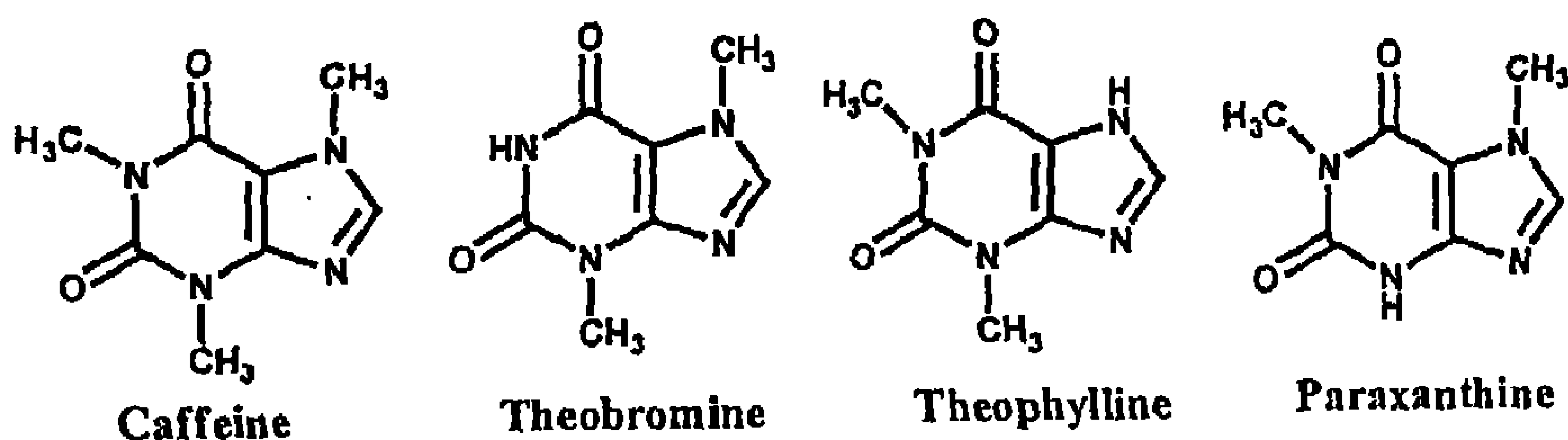
ذلك يحدث لها إمتصاص ثم تنشيط بواسطة إنزيم cytochrome p450-dependent monooxygenase فى الكبد إلى صورة أكثر نشاطاً reactive فى التفاعل هى dehydropyrrolizidine والتى تتفاعل مع الجواهر المحبة للشحن الموجبة nucleophilic groups فى البروتين والأحماض النووية.

بالرغم من سمية مركبات البيروليزيدين نجد أن العديد من الحشرات تتغذى على النباتات التى تحتوى هذه المركبات. العديد من الفراشات والسوس والخنافس لها القدرة على تحتجز أو تخزن هذه المركبات داخل أجسامها كوسائل دفاع كيميائية ضد المفترسات. بعض الحشرات الكاملة لرتبة حرشيفية الأجنحة Lepidoptera تتناول بعض النباتات المحتوية على قلويدات البيروليزيدين وهذا السلوك المسمى pharmacophagy. وفى أمعاء هذه الفراشات فأن قلويدات N-oxides يحدث لها إختزال وتمتص كقواعد حرة وفى داخل اللمف hemolymph يحدث لها إزالة سمية بالأكسدة إلى مركبات ذائبة فى الماء فى صورة N-oxides والتى لا تعمل لمواد تفاعل لإنزيم cytochrome p450 والذى يعمل على زيادة نشاطها. بالإضافة إلى دورها كمواد دفاعية داخل الفراشات فإنها تلعب دوراً أخر فى عمليات التزاوج حيث أن ذكور الفراشات تستخدم قلويدات البيروليزيدين لتخليق فورمون hydroxydanaidal لترسلة لإناث الفراشات. أثناء تغزل ذكور فراشة *Utetheisa ornatix* تنتقل قلويدات البيروليزيدين المخزنة فى جسمها كهدية الزواج إلى الأنثى. إناث هذه الحشرة تنقل القلويدات الخاصة بها والمنتقلة لها خلال التزاوج إلى كتل البيض لتحمى الفقس الناتج.

جـ. قلويدات البيورين Purine alkaloids

قلويدات البيورين تشتق من مركب xanthine ومن أشهر الأمثلة لهذه المركبات الكافيين caffeine والثيوبرومين theobromine وهناك بعض المركبات الأخرى مثل الثيوفيللين theophylline و الباراكساثين paraxathine كما هو موضح فى شكل 4-10. المشروبات مثل الشاى والقهوة والكاكو والكولا يرجع تأثيرها المنبة إلى هذه المركبات ، فعلى سبيل المثال نجد أن الكافيين ينبه الجهاز العصبى المركزى وله تأثير ضعيف على إدرار البول فى حين Theobromine يعمل بطريقة عكسية فهو مدر للبول وله تأثير ضعيف على الجهاز العصبى. الـ theophylline له تقريباً خصائص الكافيين لكنه مدر للبول أكثر.

مركبات البيورين على عكس العديد من أقسام المركبات الطبيعية توجد فى نباتات ليست لها علاقة تقسيمية ببعضها البعض، فنجد أن نبات القهوة أو *Coffea arabica* من عائلة ريوبيسيا Rubiaceae والشاى *Camellia sinensis* من عائلة Theaceae و الكاكاو *Theobroma cacao* من عائلة Sterculiaceae و نبات المته `mate أو نبات *Ilex paraguariensis* من عائلة Aquifoliaceae والكولا cola أو *Cola nitida* من عائلة Sterculiaceae ونبات guarana أو *Paullinia cupana* من عائلة Sapindaceae.

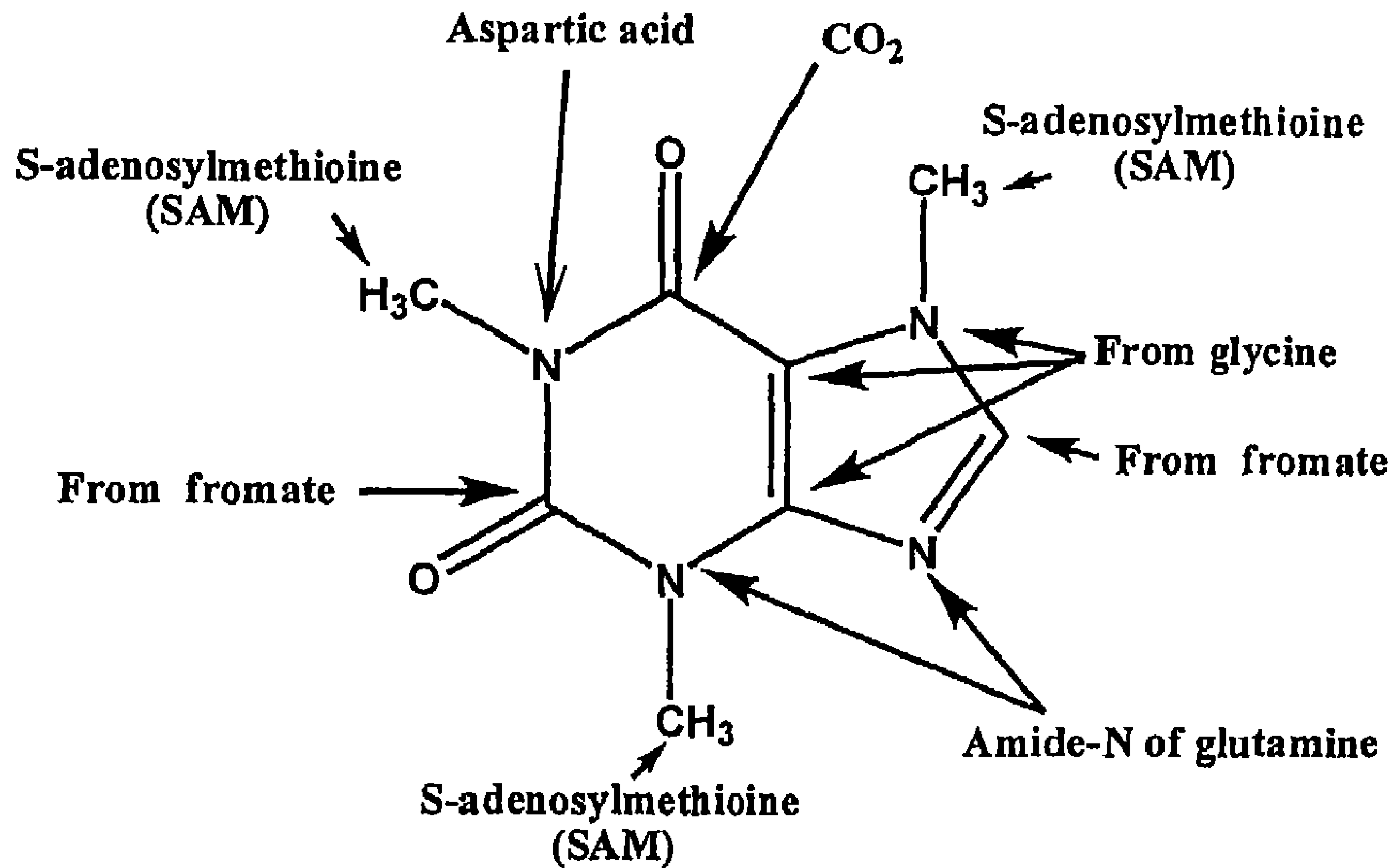


شكل 4-10. التركيب الكيميائى لأهم قلويدات البيورين.

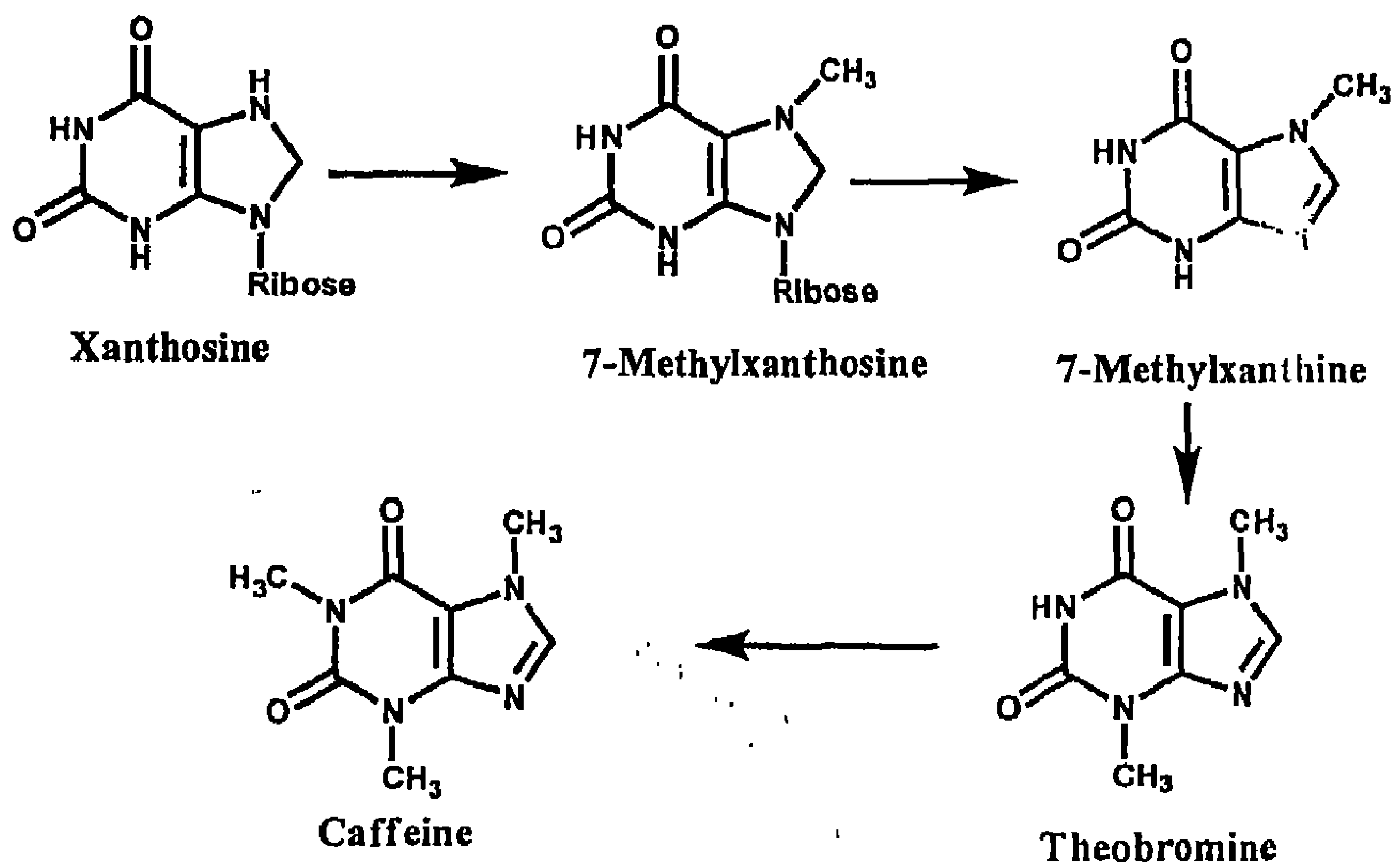
تخلق قلويدات البيورين أثناء ميتابولزم النيكلوسيدات. الهيكل الأساسى للبيورين يخلق من عدد من الجزيئات الأولية primary molecules والتى تشمل حمض الأسبارتيكL-aspartic acid والجلوتامين L-glutamine والجليسين L-glycine والفورمات formate كما هو موضح فى شكل 4-11. ويخلق الكافيين من قواعد البيورين مثل hypoxanthine و adenine و juanine ويوضح شكل 4-12 تكوين الكافيين caffeine والثيوبرومين theobromine.

يعتبر الكافيين هو أكثر مركبات البيورين إستعمالاً وتواجداً وتحتوى بذور القهوة على 1-2% من الكافيين فى حين أوراق الشاى الأخضر الصغيرة تحتوى من 2-3 %. الكافيين منبه مركزى للجهاز العصبى ويستهلك بكميات كبيرة فى القهوة والشاى والمشروبات الغازية. وكما يستخدم كدواء للبرد وكمسكن. متوسط الإستهلاك القهوة اليومى للإنسان البالغ 280 مجم كافيين. ويتحتوى كوب القهوة المفلتر على 140 مجم كافيين وكوب الشاى الأسود على 80 مجم كافيين. بجانب الكافيين يوجد أيضا مركب الثيوفيللين theophylline وهو مركب هام حيث أن له تطبيقات فى العلاج مثل علاج الربو حيث أن له تأثير على الشعب الهوائية.

طريقة فعل الكافيين وغيره من مركبات البيورين هى غلق مستقبلات adenosine والذى ينتج عنه تحرر الناقلات العصبية neurotransmitters. وعلى التركيزات العالية إنزيم phosphodieatrase والذى يحلل cyclic adenosine monophosphates يحدث له تثبيط لكن هذه التركيزات فى الدم لا يمكن الوصول إليها بإستهلاك المشروبات التى تحتوى على الكافيين. حديثاً تم التركيز على الكافيين حيث وجد أن شاربى القهوة أقل عرضة لمرض الباركنسون Parkinson`s disease.



شكل4-11. نواتج الميتابولزم الأولية الداخلة فى تخليق الكافيين.



شكل 4-12. تخليق الكافيين و theobromine من مركب xanthosine.

للنباتات التى تحتوى على قلويدات البيورين أهمية تجارية كبيرة حيث يصنع منها عدد من المشروبات وكذلك تدخل فى صناعات النكهات وغيرها، ومن أمثلة هذه النباتات القهوة والشاى والكاكاو والكولا وغيرها.

الكولا: الكولا Cola التجارية تتكون من فلقات البذور الجافة لعدد من الأنواع من الكولا *Cola* species والتى توجد فى غرب افريقيا وغرب الهند والبرازيل وجزر الجاوة. لون البذور الطازجة يختلف حسب النوع فهى فى *C. acuminata* بيضاء أو قرمزى وتكون فى *C. astrophora* حمراء وفى *C. alba* بيضاء وفى *C. vera* تكون حمراء أو بيضاء. بذور الكولا تحتوى من 1-2.5% من الكافيين وكميات قليلة من الثيوبرومين theobromine والتى يمكن أن تكون فى صورة حرة أو مرتبط جزئياً. كذلك تحتوى بذور الكولا على 5-10% من التانينات tanins خاصة catechol و epicatechol. تعتبر الكولا من المنبهات كما تدخل كمكون فى العديد من المشروبات الغازية.

الكاكاو: بذور الكاكاو Cacao seeds يتم الحصول عليها من نبات *Theobroma cacao* وهى شجرة إرتفاعها يتراوح من 4-6 متر وتنتج فى بعض دول أمريكا الجنوبية مثل الإكوادور وكولومبيا والبرازيل وفينزويلا وغينيا ووسط أمريكا وغرب الهند وغرب أفريقيا. عرفت الكاكاو فى المكسيك منذ زمن بعيد وتم تحضير زبدة الكاكاو فى عام 1695م. يحتوى لب بذور الكاكاو على 0.9-3% من theobromine فى حين تحتوى القشور على 0.19-2.98% من هذا المركب، وتحتوى البذور على 0.05-0.36% من الكافيين. ويتم إنتاج theobromine من قشور الكاكاو للإستعمال التجارى وذلك بالإستخلاص بالماء ثم الترشيح ثم ترسب التانينات بواسطة خلات الرصاص والتبخير والتجفيف ثم يستخلص theobromine بواسطة الكحول ثم التنقية بالبلورة فى الماء. تستخدم الكاكاو كغذاء وكمادة منشطة وكمادة مدرة للبول. أما مركب

theobromine فهو يستخدم كمدر للبول وله تأثير أقل على الجهاز العصبى المركزى من الكافيين. مشابه theobromine وهو theophylline له تأثير مدر للبول أقوى منه. زيت theobromine يستخدم فى العقاقير بصفة رئيسية كمواد حاملة suppository base.

القهوة: القهوة هى بذور نبات *Coffea arabica* وبعض الأنواع الأخرى من جنس *Coffea* تحتوى بذور القهوة على 1-2% من الكافيين والتانينات و chlorogenic acid والدهن والسكر. القهوة الجاهزة تكون عبارة عن لب البذور الناضجة والجافة والمحمصة لعدد من الأنواع تشمل *C. arabica* و *C. leberica* و *C. canephora* ، ولونها بنى غامق تكون صلبة وهشة بيضاوية الشكل أو مستوية محدبة طولها حوالى 1 سم. القهوة لها رائحة وطعم مميزين. وتتكون القهوة من 1-2% كافيين و0.25% trigonelline و 3-5% تانينات و 15% جلكوز ودكستيرين و 10-13% دهون و10-13% بروتين. وتستخدم القهوة للتخسيس وكمنبه ومدرة للبول. والقهوة أصلها من أثيوبيا وكانت الثمار تستخدم فى السابق فى الغذاء بواسطة البدو. البن المحمص كان يتم تخميرة عند العرب وذلك من سنة 1000م لتحضير مشروب القهوة، وتم جلبة إلى أوروبا عام 1600م فى صورة kahveh وبعد ذلك أصبحت القهوة والمقاهى منتشرة فى كل دول أوروبا.

الشاى Tea: الشاى هو أوراق نبات *Camellia sinensis* وهو عبارة عن شجرة تزرع فى الهند وسيرلانكا وشرق أفريقيا والصين واليابان وموريشيوس. الأوراق تحتوى على إنزيم thease وهو مخلوط إنزيمات تحتوى oxidase. إنزيم oxidase يمكن أن يتحطم بالبخار لمدة 30 ثانية. يحتوى الشاى 1-5% كافيين، 10-24% تانينات وكميات قليلة من theobromine وtheophylline والزيت الطيار. تركيز القلويدات فى الأوراق يعتمد بشدة

على عمر النبات والموسم. الشاى الأسود يحضر من أوراق نبات الشاى المتخمرة فى حين الشاى الأخضر يحضر من أوراق نبات الشاى المجففة بدون تخمير. أول من عرف شرب الشاى الصينيون فى الألفية الأولى قبل الميلاد ثم نقل من الصين إلى اليابان فى القرن الثامن الميلادى بواسطة الرهبان البوذيين. وبدأ شحن الشاى إلى أوروبا فى 1606م.

الفوائد المحتملة لشرب الشاى الأخضر والأسود أخذت حيزاً واسعاً من الإهتمام. الشاى يحتوى على الكافيين ومخلوط من الفينولات العديدة والتى لها تأثير مضاد للأكسدة قوى. وتشمل الفوائد ما يلى: معاملة أو التغلب على الحديد الزائد وهو مرض وراثى يسمى haemochromatosis. علاج العمى الناتج عن مرض السكر. تقليل الإصابة بمرض قلة تدفق الدم بواسطة القلب. كما أنه يثبط نمو أوعية دموية جديدة.

الجوارانا guarana: هذا النبات هو *Paullinia cupana* وبذور هذا النبات تجمع برياً أو تزرع لهذا الغرض فى منطقة الأمازون ويتم إعداد لب البذور وتطحن وتحضر فى صورة عجينة مع الماء والنشا وبعض الإضافات الأخرى وتعمل فى صورة أشكال مناسبة ويجفف فى الشمس أو على النار وهذه البذور تحتوى على 2.5–7% كافيين وبعض مركبات xanthine الأخرى و12% من التانينات. هذا النبات يشبة القهوة والشاى فى فعله ويستخدم فى صورة بودرة بكثافة فى أمريكا اللاتينية مع الماء لعمل شراب. فى الدول الغربية يستخدم هذا النبات للتغلب على التعب والتخسيس وفى علاج الإسهال.

المته mate`: يسمى هذا النبات شاى الباراجواى Paraguay tea وهو عبارة عن أوراق نبات *Ilex paraguareinsis* . يحتوى هذا النبات على 2% من الكافيين ويستخدم كمنبه و مدر للبول وملين ومسهل ومسبب للعرق.

ء. قلويدات الأيزوكينولين Isoquinoline alkaloids

تنقسم هذه المجموعة من المركبات إلى قسمين الأول هو قلويدات benzylisoquinoline والثانى هو قلويدات Ipecac أو ما يطلق عليها terpenoid-isoquinoline.

أولاً: قلويدات Benzylisoquinoline

تشتق هذه القلويدات من جزيئين من الحمض الأمينى التيروسين tyrosine، ويعتبر مركب (*S*)-reticuline هو المركب الوسطى المركزى فى تخليق قلويدات benzylisoquinoline. هذا المركب يحدث له عدد من عمليات إعادة التنظيم والتحوير والتعديل ليعطى الأقسام المختلفة لهذه المجموعة من المركبات وهى بالإضافة إلى benzylisoquinoline مجموعات aporphine و bis-benzyltetrahydroisoquinoline و phthalideisoquinoline وMorphinan وprotoberberine وprotopine وbenzyophenanthride. شكل 4-13 يوضح التركيب الكيميائى لهذه المجاميع وأمثلة للمركبات التابعة لها. يوجد حوالى 2500 مركب معروف من هذه المجموعة حتى الأن. توجد مركبات هذه المجموعة فى العائلة البرباريدية Berberidaceae والعائلة الدخانية Fumariaceae والعائلة الخشخاشية papaveraceae والعائلة الحوذانية Ranunculaceae وعائلة Menispermaceae وبعض الأنواع الأخرى.

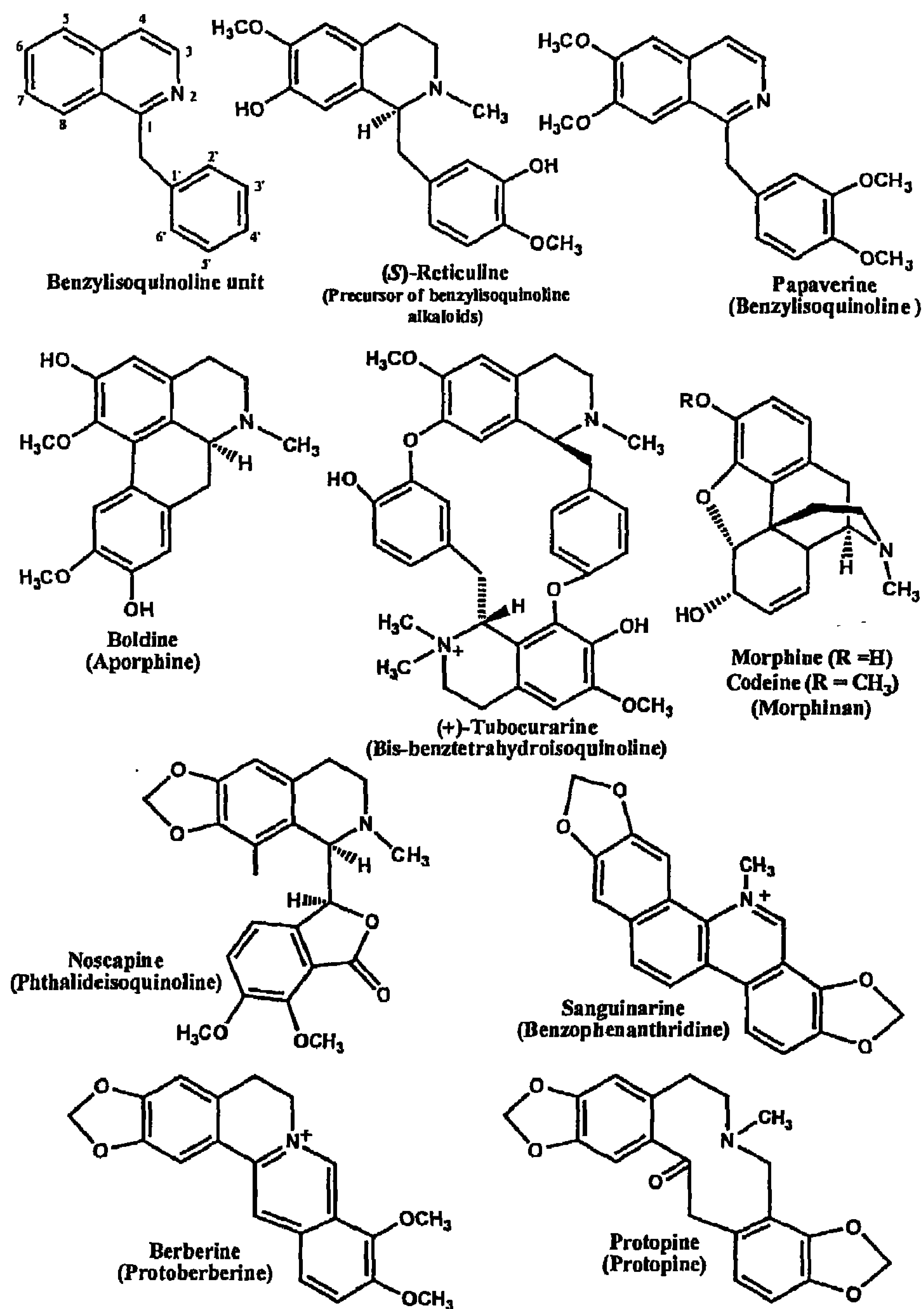
بعض مركبات benzylisoquinoline لها نشاط علاجى قوى لذلك فهى لها استخدامات طبية مثل المورفين morphine الذى يستخدم كمسكن والكوديين codeine الذى يستخدم كمسكن ومضاد للسعال وtubocurarine الذى يسبب إسترخاء العضلات وsanguinarine الذى له تأثير مضاد

للميكروبات ومضاد للإلتهابات. نتيجة التنوع التركيبى لهذه المجموعة يتوقع أن لها طرق فعل بيولوجى مختلفة ومتنوعة. فنجد أن المورفين والكودبين محفزات على المستقبلات الأفيونية μ-, δ-, κ-opioid receptors والتى غالبا هى هدف للمركبات الداخلية مثل endorphins وenkephalines وdynorphines. أما مركب tubocurarine والذى هو المركب الفعال فى الرماح السامة من نبات *Chondrodendron tomentosum* والذى موطنه حوض الأمازون فهو مضاد antagonist لمستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية nicotinic acetylcholine receptors فى النهايات العصبية العضلية. لذلك يستخدم هذا المركب لعمل إسترخاء تام للعضلات قبل العمليات الجراحية. ونتيجة لوجود ذرة النيتروجين الرباعية فإن هذا المركب ضعيف الإمتصاص ولذلك يتم حقنة فى الوريد. مركب sanguinarine يتفاعل مع المجاميع سالبة الشحنة والمجاميع المحبة للشحن الموجبة فى البروتين ويثبط عدد من الإنزيمات مثل Na^+/K^+ATPase بالإضافة أنه يقتحم أو يدخل فى الحمض النووى DNA وذلك لتركيبة المسطح planar structure.

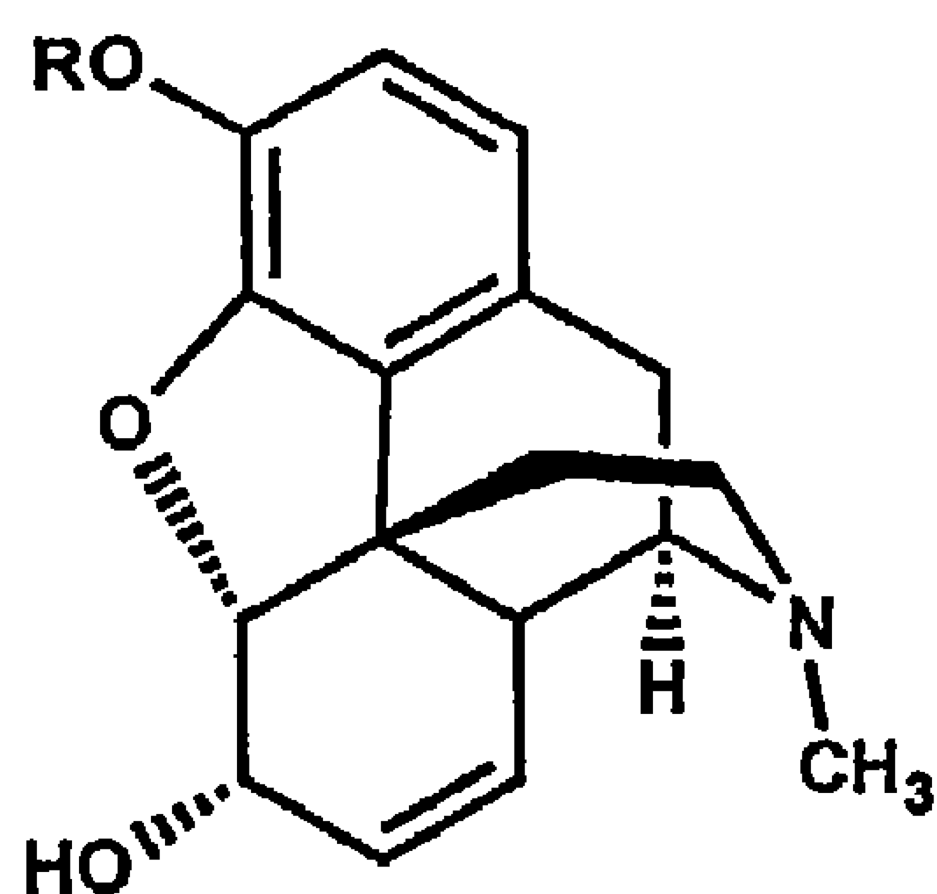
الأفيون opium poppy أو *Papaver somniferium* هو نبات طبى هام له تاريخ غنى بالأحداث الهامة. المادة اللبنية فى كبسولات *P. somniferium* غير الناضجة تحتوى على 80 مركب من قلويدات الأيزوكينولين isoquinoline. المركب الرئيسى هو المورفين morphine (4–21%) يلية codeine وthebaine وpapaverine وnarceine (شكل 4-14). النبات الأخر الوحيد الذى يحتوى المورفين والكودبين هو *Papaver setigerum*.

منشأ الأفيون هو منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط. ومن أوائل ما كتب عن الأفيون وزراعته وحصاده كانت موجودة فى الألواح الطينية السومرية والتى يعود تاريخها إلى 3000 سنة قبل الميلاد. عند اليونانيين القدماء كان

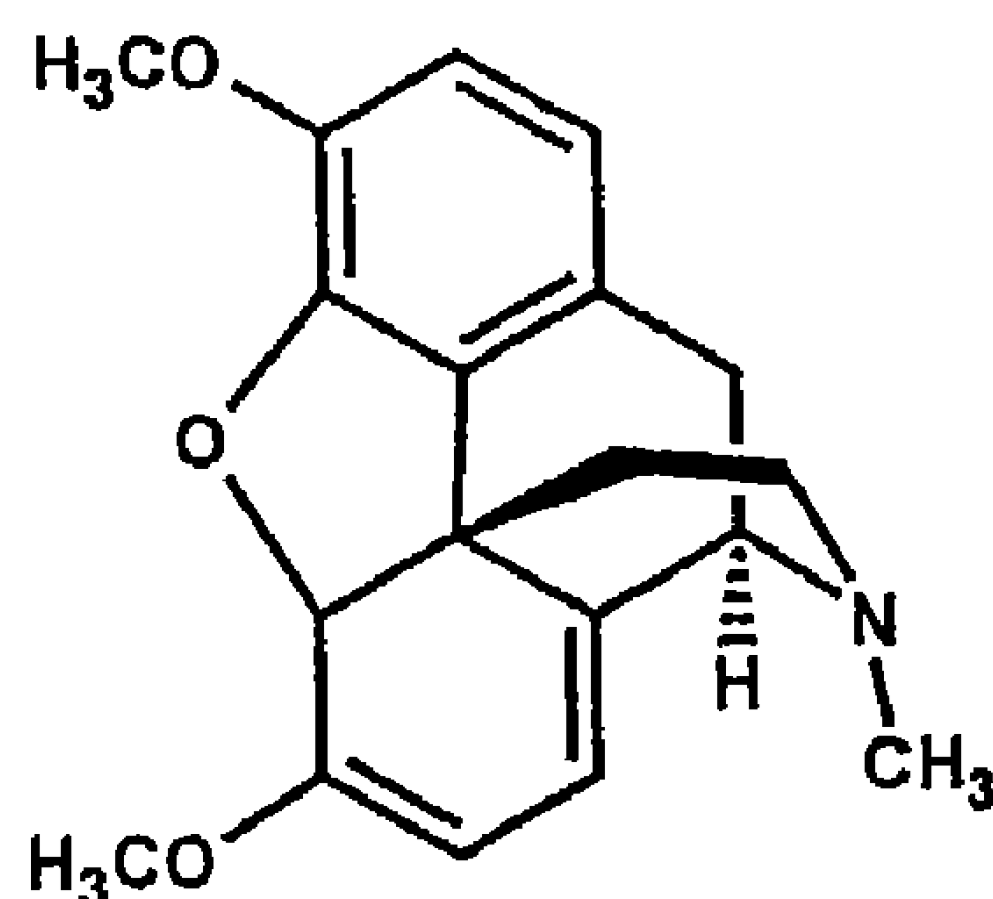
الأفيون يستخدم فى الأغراض الطبية والطقوس. كلمة "opium" مشتقة من الكلمة اليونانية القديمة "opos" والتى تعنى العصير اللبنى للنباتات. الأخوان التوأمان Hypnos و Thanatos وهما ألهة الأغريق للنوم والموت عادة ما يتم رسمهما مع كبسولات الأفيون. الأفيون ذكر بواسطة هوميروس فى الإلياذة وكذلك بواسطة علماء الأغريق المشهورين أبقراط وجالينوس. فى الإمبراطورية الرومانية القديمة أكتسب الأفيون أهمية كبيرة ليس فقط من الناحية الطبية ولكن كمادة سامة حيث يذكر أن Agrippina زوجة الإمبراطور كلوديوس قلت أبنه Brittannicus بجرعة زائدة من الأفيون حتى يصبح أخية غير الشقيق وإبنها نيرو هو الإمبراطور. أبن سينا Avicenna الطبيب والعالم العربى الشهير أوصى باستخدام الأفيون ونباتات عائلة ست الحسن كمسكنات وأدوية تخدير. التجار العرب نقلوا الأفيون إلى الصين حيث أستخدم أولاً بواسطة النخبة ثم بعد ذلك أصبح متاح لأغلب الصينيين بحلول نهاية القرن التاسع عشر. إرتفاع معدلات الإدمان بالأفيون أدى إلى حظره فى الصين لكن التجار البريطانيين أستمروا فى تهريبه إلى الصين وتصاعدت وتيرة الصراع فى حروب الأفيون من 1839–1842م و1856–1880م والتى هزمت الصين وتم إجبارها على إستيراد الأفيون.



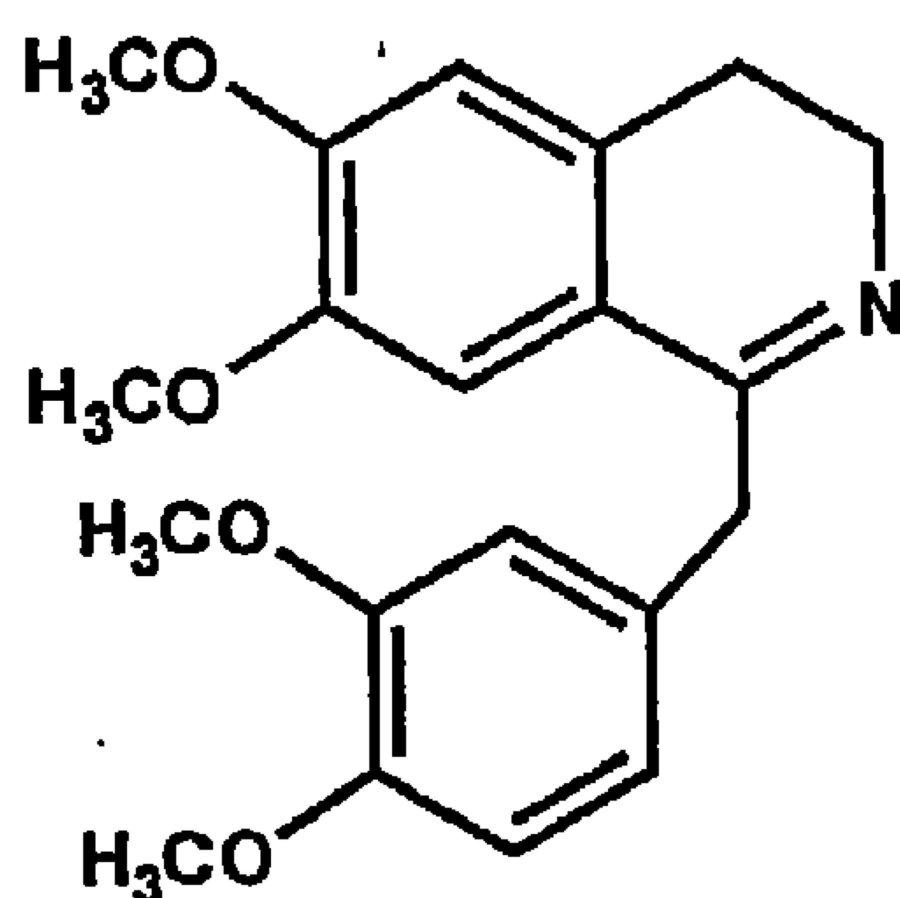
شكل 13-4. الأقسام المختلفة لقلويدات benzylisoquinoline وأهم المركبات التي تتبع هذه الأقسام.



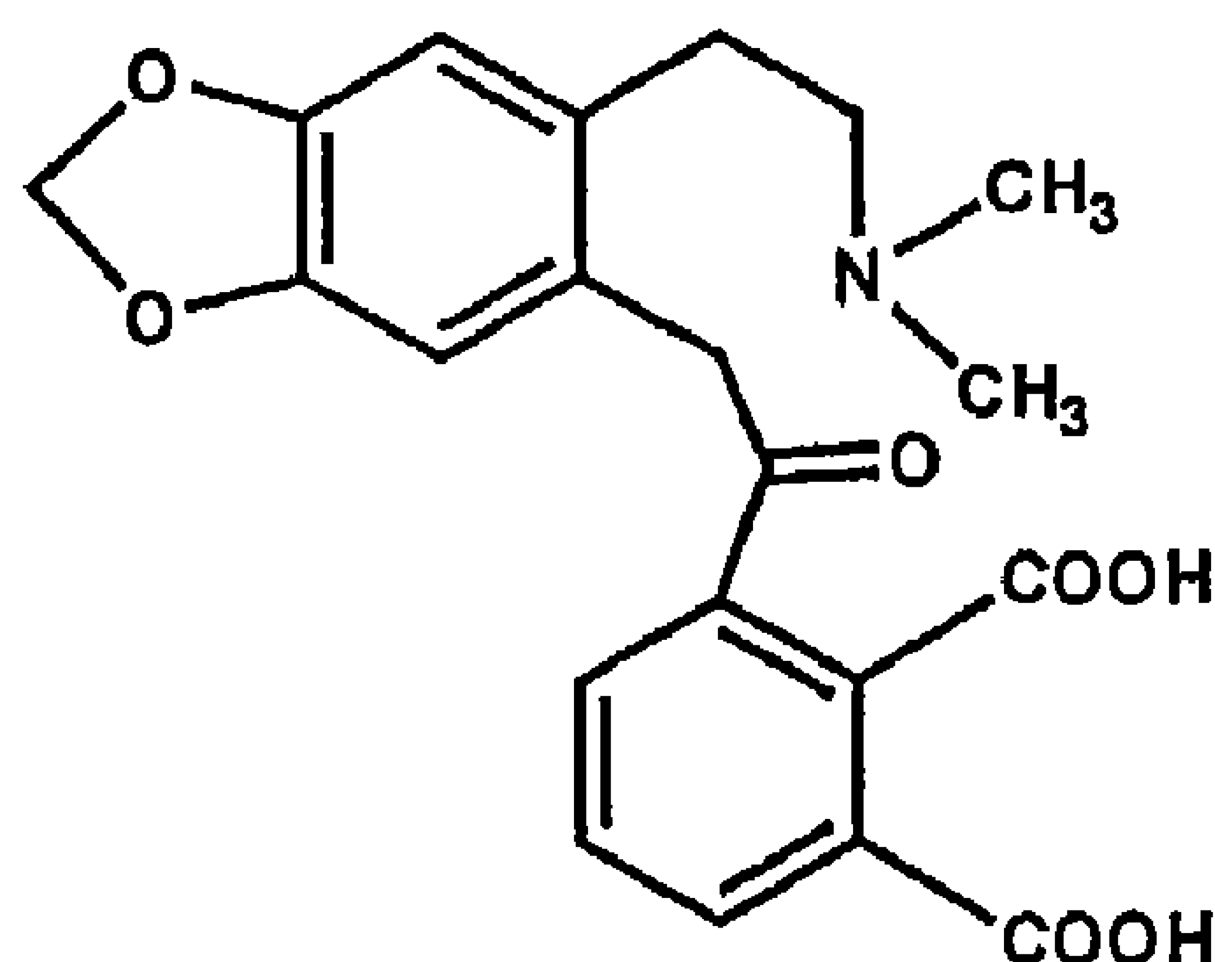
Morphine (R =H)
Codeine (R = CH_3)



Thebaine



Papaverine



Narceine

شكل4-14. التركيب الكيميائى لبعض قلويدات المركبات benzylisoquinoline الرئيسية فى نبات الأفيون.

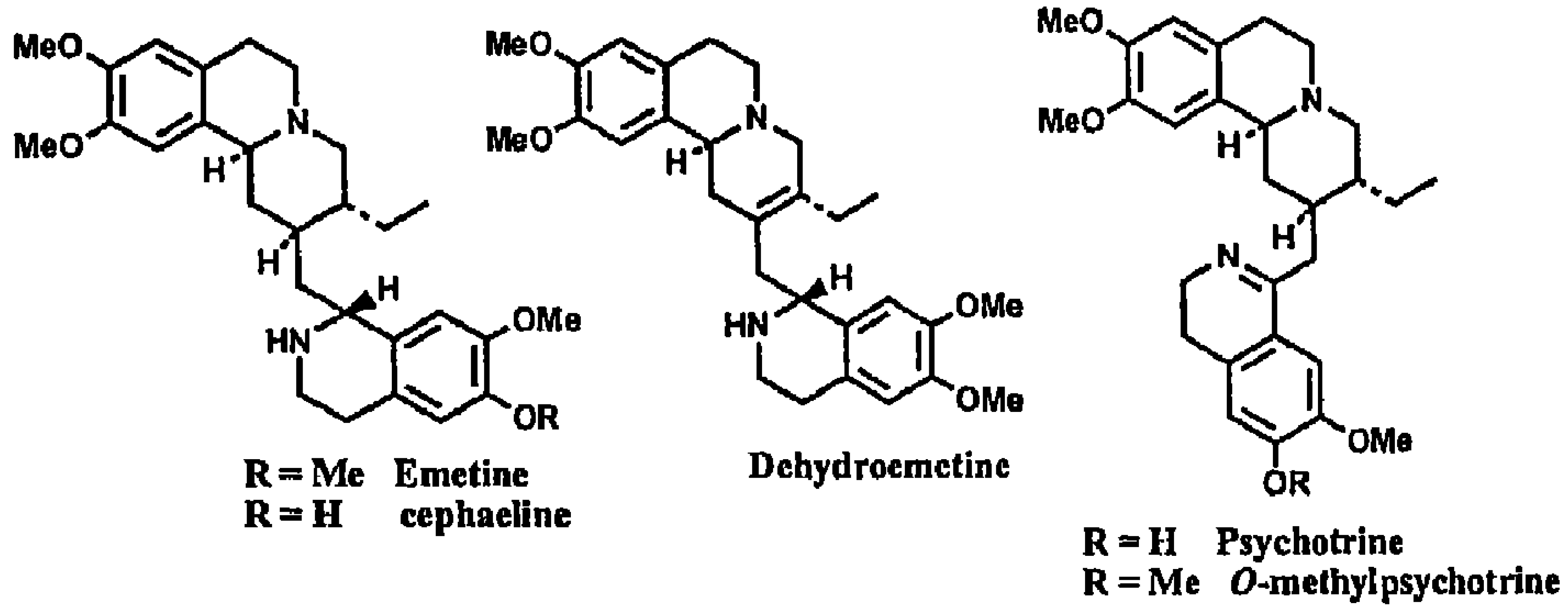
الخصائص المساعدة على النوم للمورفين تم التعرف عليها فى عام 1806م بواسطة الصيدلى الألمانى Friedrich Sertrüzer والذى نجح فى عزل المورفين فى صورة بلورية وسماه morphium نسبة إلى إله النوم فى الرومان Morpheus . بعد أكثر من مئة سنة من عزل المورفين تم التعرف على التركيب الكيميائى وذلك بين عامى 1924–1925م بواسطة Gulland وRobinson. تحضير المورفين كان يواجه صعوبات كبيرة لوجود خمس مراكز غير متماثلة فى الجزئ five stereocenters وتم إنجازة فى عام 1952م بواسطة Gates وTschudi. وحيث أنه لا توجد طريقة إقتصادية

لتحضير المورفين والكوديين فإنه يتم عزل هذان المركبان من الجزء العلوى من نبات الأفيون *P. somniferium* . يزرع الأفيون بطرق شرعية فى الهند وتركيا وروسيا وأستراليا. لكن فى هذه الأيام هناك أفيون يزرع بطريقة غير شرعية معظمة (93%) فى أفغانستان وهناك كميات صغيرة فى شرق أسيا وأمريكا الجنوبية.

ثانياً: Ipecac alkaloids

قلويدات ipecac أو ipecacuanha تشتق من الحمض الأمينى التيروسين tyrosine والمونوتربين secologanin ولذلك تسمى terpenoid-isoquinoline يوجد هذا النوع من القلويدات فى نبات *Psychotria ipecacuanha* أو *Cephaelis ipecacuanha* ونبات *Cephaelis acuminata* من عائلة Rubiaceae. جذور وريزومات نبات *Cephaelis acuminata* هى مصدر المركبين cephaeline وemetine فى الوقت الحالى (شكل 4–15) ، وهذين المركبين لهما تأثير مسبب للقىء وطارد للبلغم وقاتل للأميبا. يحتوى النباتين على قلويدات فى حدود 2–2.5% ، والمركبين الرئيسين هما emetine و cephaeline وتتراوح نسبتهما 1:2 فى نبات *Cephaelis ipecacuanha* و2:1 إلى 1:1 فى نبات *Cephaelis acuminata* ، كما يوجد مركبان أخران بتركيز منخفض هما psychotrine و *O*-methylpsychotrine كما هو موضح فى شكل 4–15. التأثير المسبب للقىء لمركبى emetine و cephaeline ربما يرجع إلى التأثير على مستقبلات 5-hydroxypamine. مركب , emetine ومشتقه المحضر أو المصنع dehydroemetine استخدما ضد الأمبيا خاصة المسببة للإسهال، لكن هذان المركبان يسببان الغثيان لذلك تفضل بعض البدائل الأخرى عنهما. شراب ipecacuanha فيستخدم كمقىء فى حالات التناول العرضى

أو غير المقصود للسموم أما على الجرعات المنخفضة يستخدم مستخلص جذور *P. ipecacuanha* كطارد للبلغم.



شكل 4-15. التركيب الكيميائى لمركبات Ipecac alkaloids الهامة.

نبات *P. ipecacuanha* يوجد فى الغابات الممطرة فى امريكا الجنوبية وكان يستخدم فى البرازيل فى الطب الشعبى وفى القرن السابع عشر تم إحضار النبات بواسطة التجار إلى فرنسا وبعدها مباشرة تم استخدامه فى أوروبا ضد الإسهال. الطبيب البريطانى Thomas Dover حضر دواءاً أو منتجاً خاصاً يحتوى على *P. ipecacuanha* والذى سمى بعد وفاته بـDover`s powder ويتكون من جذور *P. ipecacuanha* والأفيون وكبريتات البوتاسيوم والذى أستخدم كمسبب للعرق وفى علاج البرد والحمى.

هـ. قلويدات الأندول التربينية Terpenoid indole alkaloids

تعتبر هذه المجموعة واحدة من أكبر مجاميع القلويدات حيث يعرف منها حتى الأن ما يزيد عن ثلاثة ألاف مركباً. توجد هذه المركبات فى عدد من العائلات النباتية، تتزكرهذه المركبات فى عائلات Apocynaceae وLoganiaceae وRubiaceae. هناك تنوع كبير فى التركيب الكيميائى لهذه المجموعة. فى الواقع فى جميع صور التركيب الكيميائى لهذه المجموعة نجد

أن الجزء المشتق من الحمض الأمينى tryptamine يمكن التعرف عليه أما الجزء الباقى وهو يتكون من 9 إلى 10 ذرات كربون والذى أصله تربينى وهو secologanin. أى أن هذا القسم من المركبات يخلق من tryptophan و secologanin خلال المركب الوسطى 3γ-(*S*)-stricosidine. العديد من مركبات هذه المجموعة لها قيمة طبية ودوائية كبيرة. تنقسم هذه المجموعة إلى عدد من تحت الأقسام مثل Corynanthe type ومنها مركبات reserpine وajmalicine وتحت مجموعة Ajmalan type ومنها مركب ajmaline وتحت مجموعة Bisindole type ومنها مركبات vinblastine و vincristine وتحت مجموعة quinolone type ومنها مركبات quinine و cinchonidine و camptothecine كما هو موضح فى شكل 4–16. وسنستعرض فيما يلى أمثلة لبعض النباتات الهامة من الناحية الطبية والتى تحتوى على قلويدات الأندول التربينية.

قلويدات الراولفيا *Rauwolfia* alkaloids

الراولفيا هى الريزومات والجذور المجففة لنبات *Rauwolfia serpentina* والتى يتبع عائلة Apocynaceae والذى يعرف أيضا بـ snakeroot وهو شجيرة صغيرة توجد فى الهند وباكستان وبورما وتايلاند. بعض الأجناس الأخرى والتى تستخدم تجارياً مثل *R. vomitoria* والتى يوجد فى أفريقيا الإستوائية وهو شجيرو صغيرة عند تناولها تسبب تقىء شديد ، وهناك جنس أخر هو *R. canescens* والذى يوجد فى الهند ومنطقة الكاريبى.

الراولفيا يستخدم فى أفريقيا من مئات السنين وفى الهند من أكثر من ثلاثة الأف سنة حيث أنه مذكور فى موسوعة الطب الهندى القديم Ayuvedic medicine . يستخدم هذا النبات كمضاد لسم الثعابين antidote والتخلص من البقع البيضاء فى العين و ضد ألآم المعدة وفى علاج الحمى والترجيع

والصداع وفى علاج الجنون. ويبدو أن هذا النبات استخدم على نطاق واسع حول العالم، ومع ذلك لم يتم الإهتمام به من علماء الدول الغربية إلا فى نهاية أربعينيات وبداية خمسينيات القرن العشرين. الدراسات الإكلينيكية أوضحت أن هذا النبات له نشاط خافض للضغط ممتاز ومهدىء وعليه تم استخدامه سريعاً وبكثافة فى علاج إرتفاع ضغط الدم وعلاج الإضطرابات العقلية والتخفيف من القلق والأرق. ومن هنا بدأ فهم أن للإضطرابات العقلية خلفية كيميائية وأنه يمكن علاج هذه الإضطرابات باستخدام الأدوية، وكان لهذا النبات دور فى معرفة أو التوصل إلى ذلك.

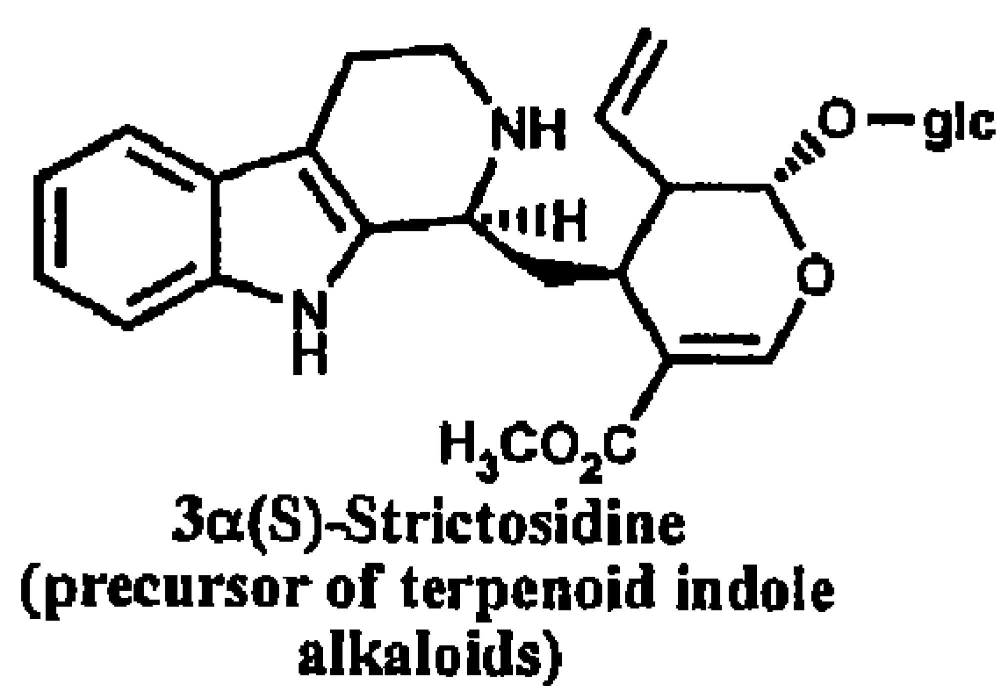
من الناحية الكيميائية فإن نبات *Rauwolfia serpentina* يحتوى عدد من قلويدات الأندول والتى تمثل من 0.7 إلى 2.5% بالرغم من أن القلويدات المهمة من الناحية الطبية لا تمثل إلا من 0.15 إلى 0.2% وهى بصفة أساسية مركبات reserpine وrescinnamine وdeserpidine مع بعض المركبات الأخرى مثل serpentine وajmalicine وajmaline (شكل 4-16 و4-17). مركبى reserpine وdeserpidine هما المركبان الرئيسيان فى نبات *R. canescens* فى حين reserpine و rescinnamine هما المركبين الرئيسين فى نبات *R. vomitoria*.

مركب reserpine يثبط مضخة البروتون proton pump وهى المسئولة عن حفظ تركيز البروتونات داخل الحويصلات العصبية وهذا يؤدى إلى عدم تخزين الناقلات العصبية مثل dopamine وnorepinephrine فى الأوعية وعليه فإن الخلايا العصبية لا يوجد بها موصلات عصبية وهذا يؤدى إلى خفض ضغط الدم والهدوء. ونظراً للأثار الجانبية السلبية خاصة حدوث الإكتئاب فإنه تم أستبدال reserpine بأدوية أخرى. بالرغم من أنه مازال يستخدم فى بعض الخلائط مع بعض المركبات المضادة للتوتر. كما أن

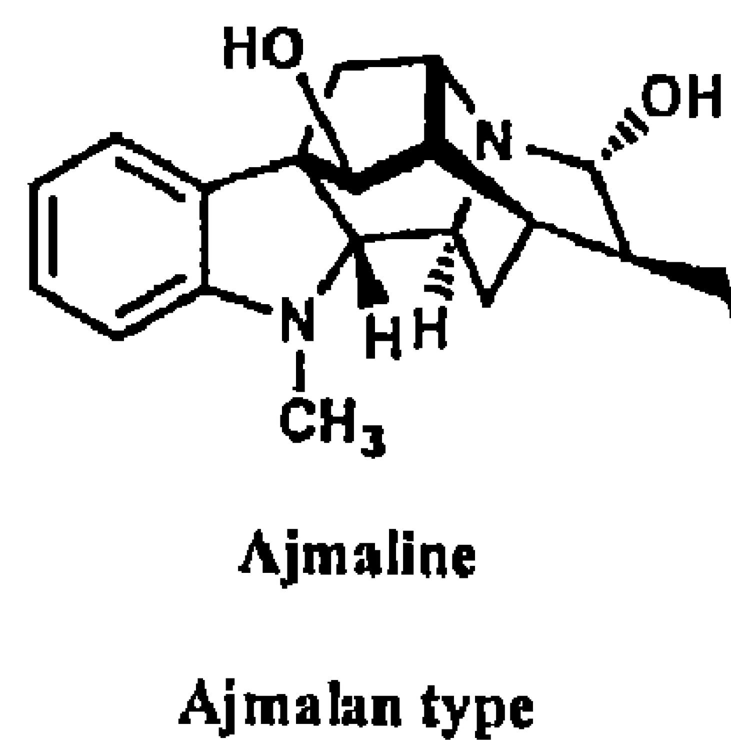
مستخلص جذور نبات الروالفيا يستخدم فى العلاج بالأعشاب لعلاج إرتفاع ضغط الدم. مركب ajmalicine والذى له تأثير مقلل لمعدلات ضربات القلب يعمل على غلق قنوات الصوديوم Na^{+}channels فى القلب ولذلك يطيل فترة إنقباض القلب.

قلويدات الفنكا *Catharanthus* alkaloids

نبات الفنكا أو Madagascar periwinkle أو *Catharnthus roseus* والذى كان يعرف قديماً بـ *Vinca rosea* والذى يتبع عائلة Apocynaceae هو شجيره صغيرة أصلها مدغشقر لكن الأن هى شائعة فى المناطق الإستوائية وواسعة الزراعة كنبات زينة. النبات الأن يزرع فى العديد من بلاد العالم مثل أمريكا الشمالية وأوروبا والهند وأستراليا وأمريكا اللاتينية. ولسبب أن هذا النبات كان يستخدم فى علاج السكر فى جاميكا لذلك تم تقيمه ضد أمراض السكر فى الولايات المتحدة وضد أمراض السرطان فى كندا فى خمسينيات القرن العشرين. بالرغم من أن الدراسات أثبتت أن النبات ليس له تأثير على خفض مستوى السكر فى الدم فى الارانب فإن الحيوانات المعاملة حدث لها عدوى بكتيرية وذلك لنقص عدد كريات الدم البيضاء، بالرغم من عدم وجود أثار جانبية أخرى واضحة. هذا الفعل الإختيارى أوضح إحتمالية نشاط هذا النبات ضد السرطان. لذلك أجريت العديد من الدراسات وأتضح أن الفاعلية للنبات موجودة فى مستخلص القلويدات. وتم التعرف على 150 مركب من القلويدات فى النبات وهذه المركبات فى الأساس هى قلويدات الإندول التربينية. العديد من المركبات المعزولة تم عزلها من نباتات أخرى خاصة نباتات نفس العائلة. التأثير المضاد للسرطان الواضح كان لمركبات من

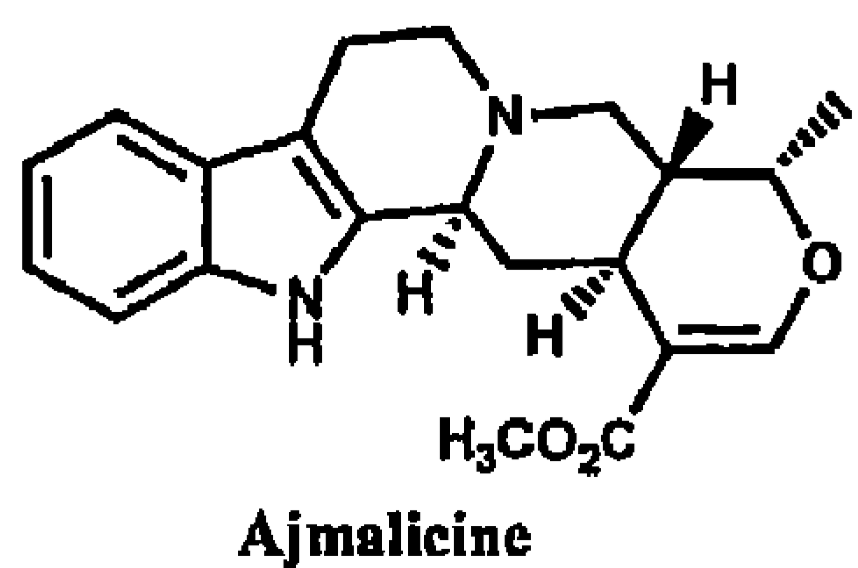


3α(S)-Strictosidine
(precursor of terpenoid indole
alkaloids)

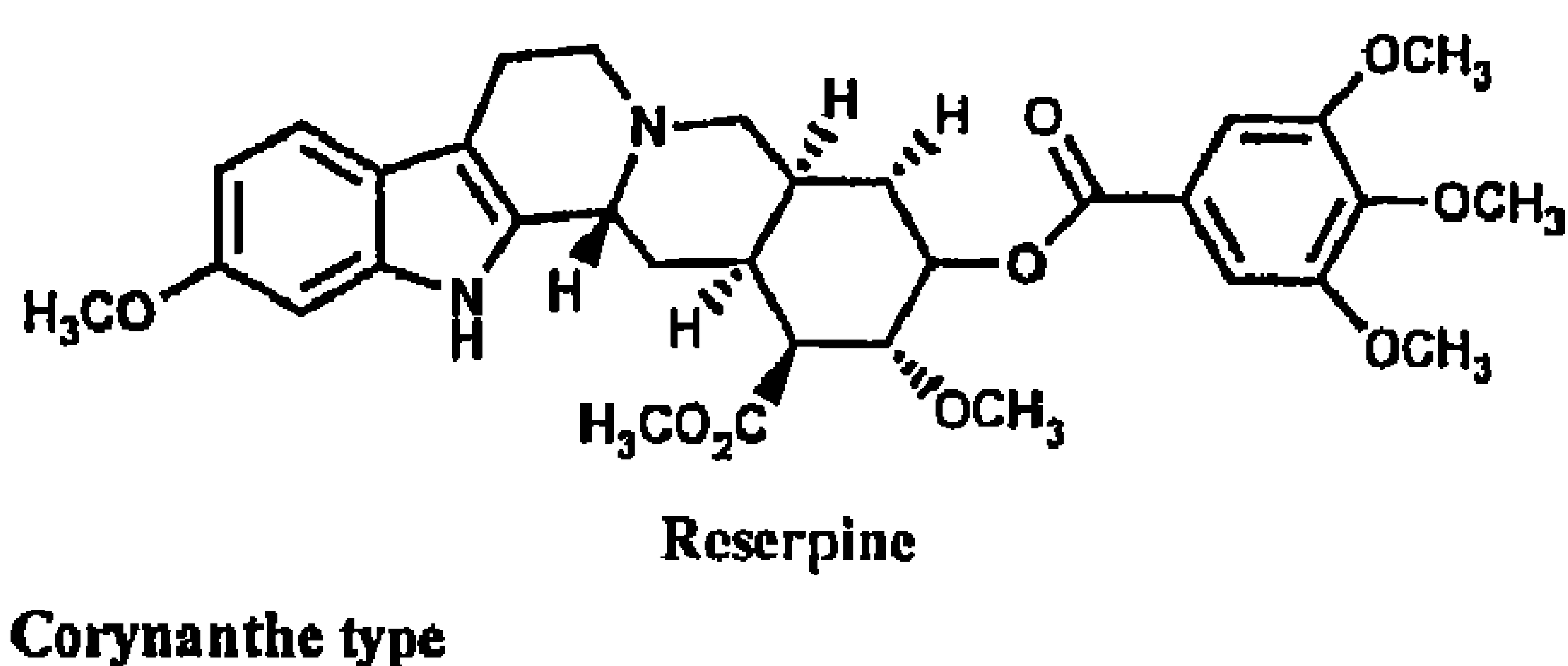


Ajmaline

Ajmalan type

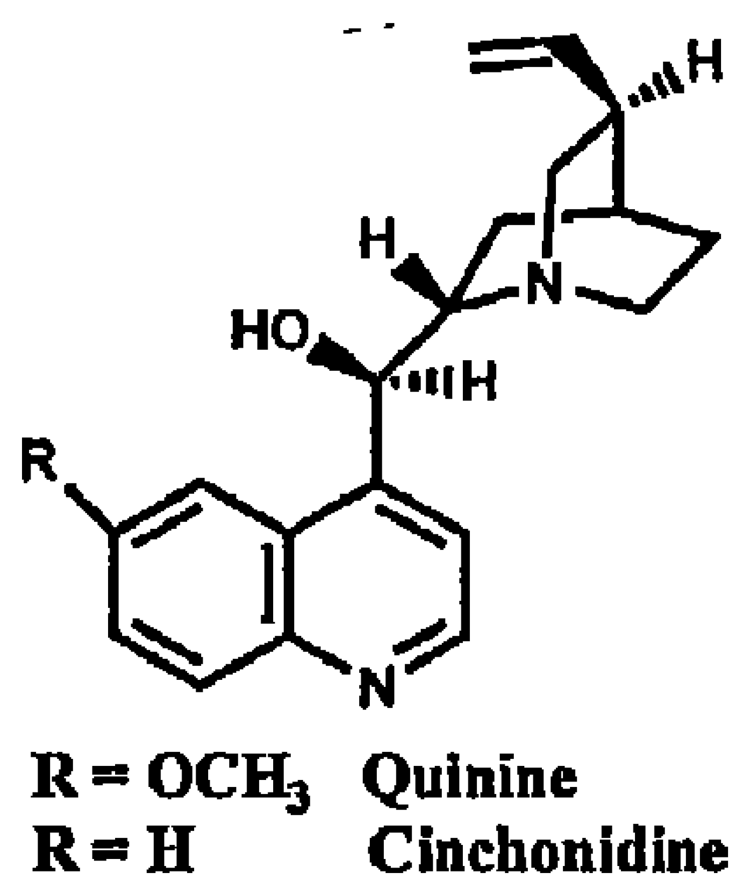


Ajmalicine

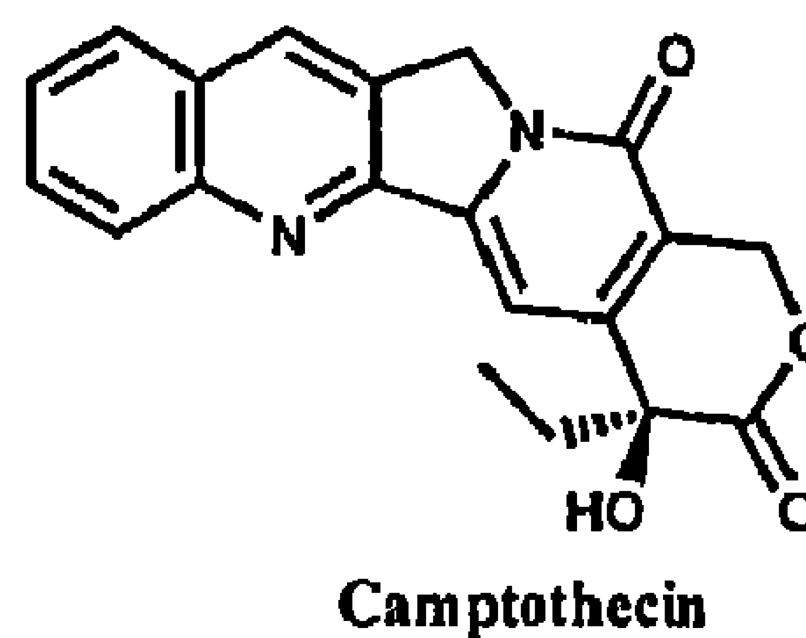


Reserpine

Corynanthe type

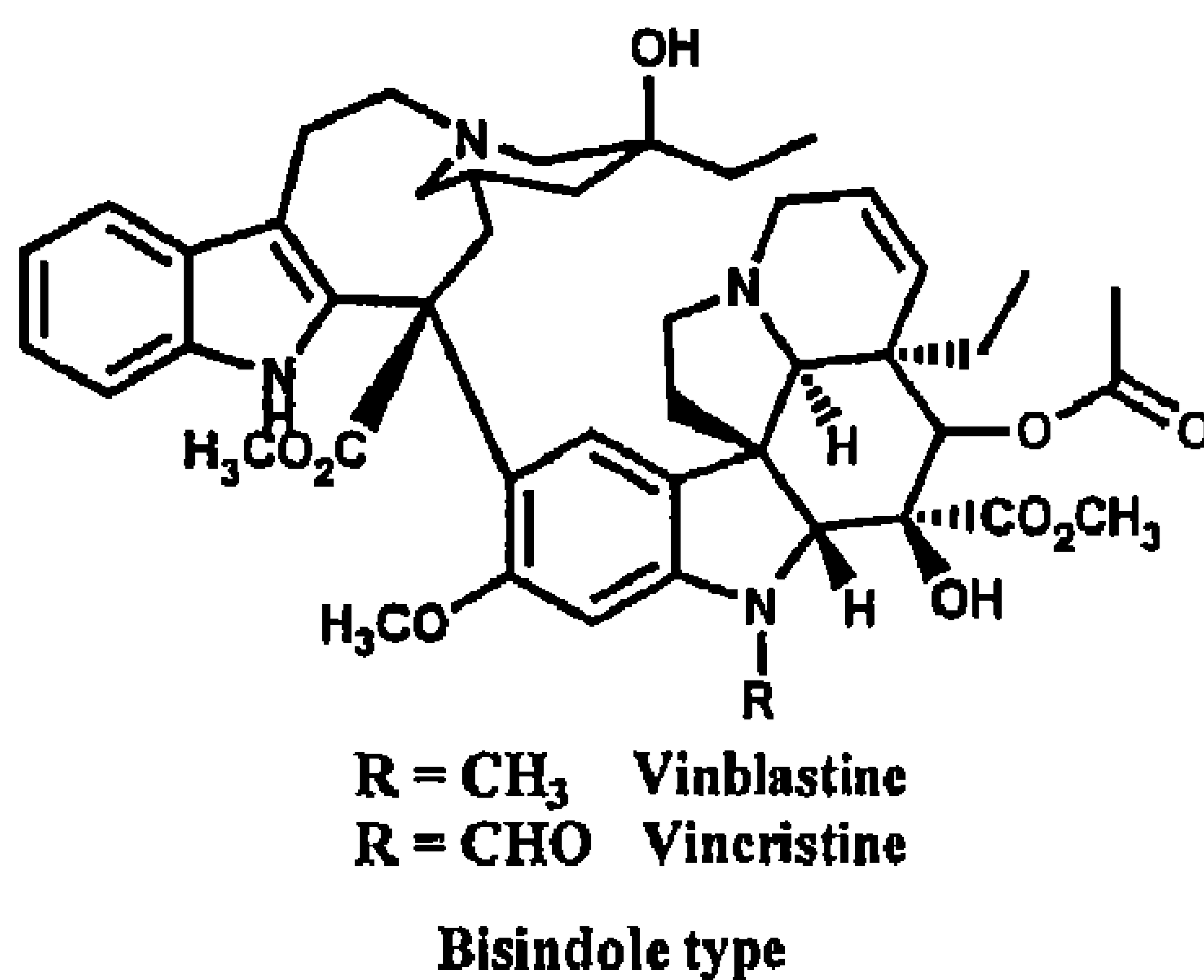


R = OCH_3 Quinine
R = H Cinchonidine



Camptothecin

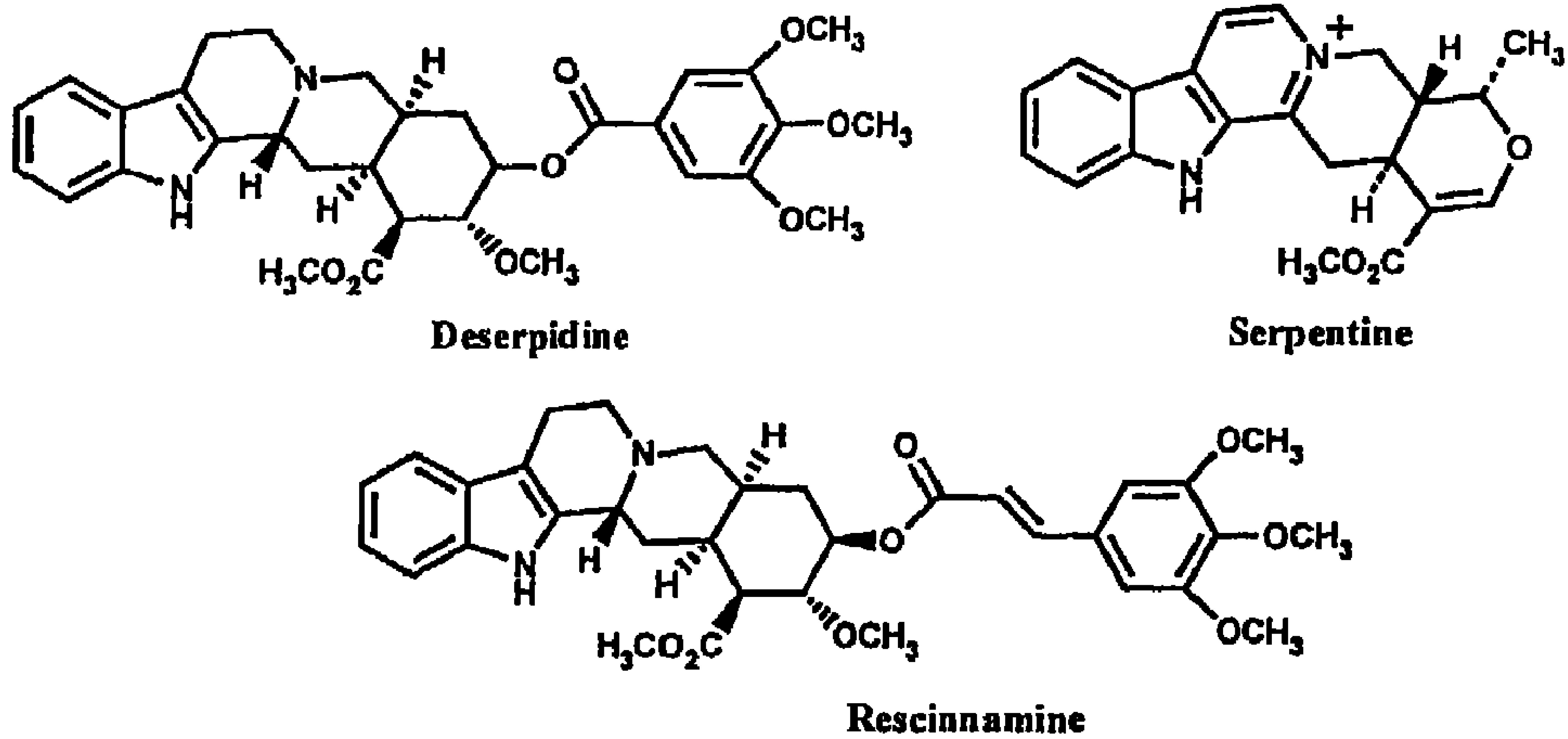
Quinoline type



R = CH_3 Vinblastine
R = CHO Vincristine

Bisindole type

شكل4-16. بعض أقسام قلويدات الأندول وأمثلة للمركبات التابعة لها.



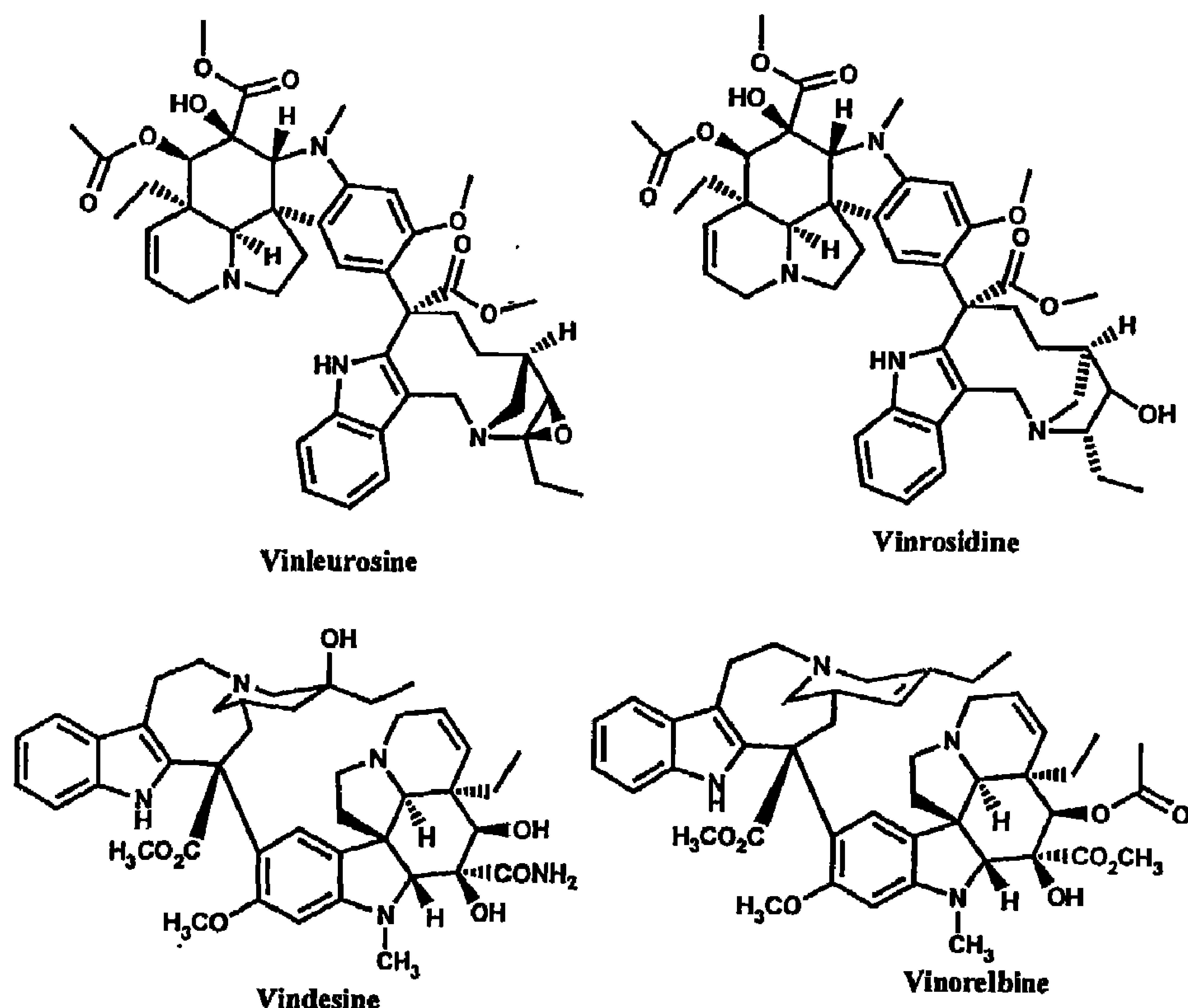
شكل 4-17. التركيب الكيميائى لقلويدات الأندول التربينية من نبات *Rauwolfia serpentina*.

مجموعة dimeric indole alkaloids أو ما يسمى bisindole alkaloids ومن أهم هذه المركبات vinblastine و vincristine و vinleurosine وvinrosidine (شكل 4-16 وشكل 4-18) وكما هو واضح فإن البداية vin مشتقة من الاسم العلمى القديم *Vinca rosea* الذى كان شائع الاستخدام فى ذلك الوقت.

مركبى vinblastine وvincristine أستخدما فى العلاج الكيميائى للسرطان وأثبتا أنهما أدوية ممتازة. وبالرغم من الفروق البسيطة فى التركيب بين vinblastine وvincristine إلا أنه هناك إختلاف فى درجات أستجابة سرطان الإنسان لهما، فنجد أن vinblastine يستخدم فى علاج مرض Hodgkin وهو نوع من السرطان يصيب الغدد الليمفاوية والطحال والكبد فإن vincristine له أفضلية عنه لكنه أكثر سمية عصبية ويفيد فى معاملة سرطان الدم فى الأطفال. والعديد من أنواع السرطان الأخرى تستجيب بشكل جيد لهذا المركب مثل سرطان الرئة والثدى. كلا المركبين يعطى عن طريق الحقن. مركب vindesine (شكل 4-18) هو تحوير كيميائى فى المركب

vinblastine ويستخدم لعلاج سرطان الدم الليمفاوى الحاد عند الأطفال. والمركب vinorelbine هو تحوير فى تركيب المركب anhydrovinblastine وهو مركب له نشاط واسع ضد السرطان ويعطى عن طريق الفم مع أثار جانبية حتى الأن اقل من vinblastine و vincristine ، كما يعطى عن طريق الوريد لمعاملة سرطان الثدى المتقدم وسرطان الرئة. كل هذه المركبات تحدث تأثيرها عن طريق تثبيط الإنقسام الميتوزى للخلايا حيث أنها ترتبط ببروتين tubulin فى مرحلة mitotic spindle وتمنع البلمرة إلى microtubulates.

المشكلة الكبيرة التى تواجة استخدام مركبى vinblastine و vincristine قلة تركيز هذه المركبات فى النبات وبالرغم من أن تركيز القلويدات الكلية فى أوراق النبات يصل إلى 1% إلا أنه يحتاج إلى 500 كجم من أوراق النبات حتى نحصل على 1 جم من vincristine إى إنه يوجد بمعدل 0.0002% وهو المعدل الأقل لأى مركب من القلويدات تم استخدامه على نطاق تجارى. عملية الإستخلاص مكلفة ومتعبة وتحتاج إلى كميات كبيرة من المواد الخام وإلى الاستخدام المكثف للفصل الكروماتوجرافى. النبات ينتج كمية أكبر من vinblastine لكن vincristine هو الأكثر أهمية. من حسن الحظ أنه يمكن تحويل vinblastine إلى vincristine عن طريق الأكسدة بحامض الكروميك أو بواسطة formylation لـ demethylvinblastine.



شكل 4-18. التركيب الكيميائى لبعض مركبات قلويدات الأندول التربينية الطبيعية والمحضرة معملياً.

قلويد Camptothecin

هذا المركب يتبع قسم الكينولين quinolone وهو أحد أقسام indole alkaloids ، وبالرغم من عدم وجود حلقة الإندول إلا إن الدراسات أثبتت أن هذا المركب مصدره trypamine والمونوتربين وأن حلقة الإندول حدث لها إعادة ترتيب rearrangement إلى حلقة الكينولين غير المتجانسة quinolone heterocycle. هذا المركب يوجد فى عدد من النباتات التى ليس لهل علاقة تقسيمية ببعضها مثل نبات *Camptotheca accuminta* من عائلة Nyssaceae ونبات *Ophiorrhiza pumila* من عائلة

Rubiaceae ونبات *Erratamia heyneara* من عائلة Apocynaceae ونبات *Nothaphodytes foetida* من عائلة Icacinaceae.

هذا المركب له ميكانيكية فعل بيولوجى فريدة فهو يرتبط بمعقد topoisomerase I وبعد ذلك يتصل برابطة تعاونية مع DNA ويثبته ، هذا المعقد بين DNA و topoisomerase I غير قابل للتحطم ويعيق أو يمنع عملية التكرار replication fork ويقتل الخلية عن طريق تثبيط DNA ولذلك يطلق على camptothecin ومشتقاته الـ topoisomerase .

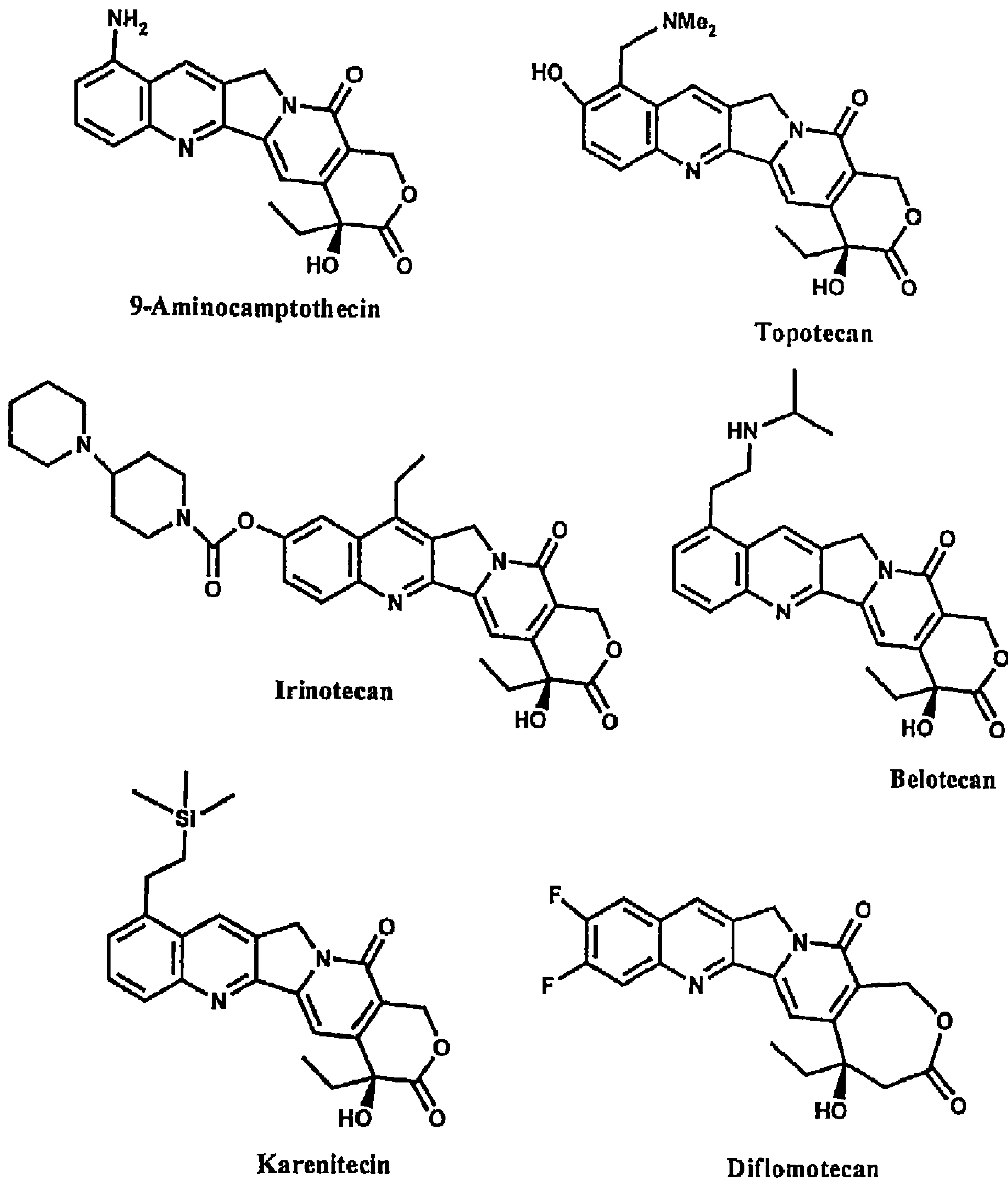
هذا المركب عزل فى عام 1966م من نبات *Camptotheca accuminta* وهى شجرة موطنها الصين والتبت والمعروفة بشجرة السعادة happy tree أو باللغة الصينية (xi shu). بالرغم من النشاط الكبير ضد السرطان إلا أن قلة الذوبان للمركب تعيق استخدامه فى التجارب الإكلينيكية. تم تحضير مشتق قابل للذوبان فى الماء وذلك بفتح حلقة اللاكتون، لكن أثناء التجارب الإكلينيكية وجد أن الفاعلية تنخفض بشدة ولذلك تم إلغاء هذه الخطوة. واضح أن وجود حلقة اللاكتون هامة لجعل المركب فعال ضد السرطان. مرة أخرى يرجع المركب إلى بؤرة الإهتمام وذلك بعد معرفة طريقة الفعل البيولوجى الفريدة له. هذا شجع على تحضير مشابه له يذوب فى الماء وله نفس الفاعلية. فى الوقت الحالى هناك مشتقان من هذا المركب يستخدما فى العلاج الكيميائى للسرطان. الأول هو irinotecan ويستخدم لعلاج سرطان القولون والثانى هو topotecan (شكل 4-19) ويستخدم لعلاج سرطان المبيض وسرطان الرئة صغير الخلايا. بالإضافة إلى مشتق 9-amoncampothecin والذى يستخدم فى الصين فى علاج سرطان الرقبة والرأس. حالياً هناك العديد من مشتقات camptothecin مثل belotecan و karenitecin و diflomotecan فى طور التجارب الإكلينيكية. مشتقات camptothecin

تحضر من القلويد المعزول من نبات *C. acuminata* و ونبات *N. foetida* والبديل لذلك بعض المصادر تم إقتراحها. فعلى سبيل المثال الأوراق الصغيرة من نبات *C. acuminata* توجد بها كمية من القلويد 4-5 مجم/كجم وزن جاف. وأنه يمكن حصادها عدد من المرات دون قطع النبات. كذلك زراعة الأنسجة لبعض الأصناف المنتخبة من نبات *C. acuminata* وكذلك جذور نبات *Ophiorrhiza pumila* ربما تعتبر كحلول للتغلب على نقص مصادر القلويد. حديثاً وجد أن بعض الفطريات المصاحبة للنباتات endophytic fungi مثل فطر *Entrophospora infreques* المصاحب لنبات *N. foetida* له القدرة على إنتاج هذا المركب. وهذا ربما يقدم مصدر جديد للإنتاج التجارى لهذا المركب ومشتقاته.

قلويدات *Cinchona*

واحد من الأمثلة المهمة لمركبات قلويدات الأندول التربينية والتى حدث لها تحور هى القلويدات الموجودة فى جنس *Cinchona* والذى حدث فيه إختفاء لنواة الأندول وحدث لها إعادة تنظيم إلى quinolone system، ومن أمثلة هذه المركبات quinine وquinidine وcinchonidine و cinchonine والمعروف أن لهذه المركبات تاريخ طويل فى مكافحة الملاريا.

جنس *Cinchona* والذى يتبع عائلة Rubiaceae يتكون من 25 نوع من الأشجار الطويلة التى تنمو فى أمريكا الجنوبية قلف الساق والجذور لهذا النبات يحتوى على قلويدات quinine وquinidine وcinchonidine و cinchonine والتى لها أهمية طبية عالية. قلف هذا النبات كان يعرف بـ"quina-quina" والى تعنى قلف القلوف أو "bark of barks" والذى يسمى بالهندية "Quechua". تم إكتشاف هذا النبات بواسطة الرهبان الأسبان فى البيرو فى حوالى 1630م وتعلموا استخدام هذا النبات فى علاج الحمى من



شكل 4-19. التركيب الكيميائى لمشتقات camptothecin المستخدمة تجارياً والتى فى مراحل التجارب الإكلينيكية.

الهنود الموجودين هناك أو ربما أكتشفوا فائدة لعلاج الحمى بأنفسهم. النبات أحضر إلى أوروبا عن طريق رهبان Jesuits ثم عرف بعد ذلك ببودرة Jesuits وإستخدم فى علاج الملاريا وبعد ذلك انتشر فى جميع أوروبا. مع

ذلك فإن استخدام القلف فى العلاج صاحبه بعض الجدل وكنتيجة لموافقة الفاتيكان عليه فإن البروتستانت رفضوا العلاج به. بالإضافة لعلاج الملاريا بمغلى قلف النبات المر كان يتعارض مع نظرية الفلاسفة اليونان المعروفة النظرية الخلطية humoral theory والتى كانت سائدة فى ذلك الوقت. وساعد على ذلك النوعية السيئة من القلف أو المغشوشة التى كانت موجودة فى ذلك الوقت والتى كانت غير فعالة. قلف ساق *Cinchona* أصبح واسع القبول فقط عندما استخدمه الطبيب الإنجليزى Robert Talbar فى خلطة سرية لعلاج عدد من أفراد العائلات المالكة فى أوروبا مثل الملك تشارلز الثانى ملك إنجلترا ونجل الملك لويس الرابع عشر ملك فرنسا. بعد موت Robert Talbar تم معرفة أن خلطته السرية تعتمد على قلف Cinchona.

مركب quinine وهو المركب الرئيسى فى قلف *Cinchona* تم عزله فى عام 1820م بواسطة اثنين من الصيادلة الفرنسيين هما Pelletier وCaventou وعرفت الصيغة الجزيئية له فى عام 1854م بواسطة Adolf Strecker. لمدة قرنين من الزمان كان يتم الحصول على شجرة *Cinchona* من أمريكا الجنوبية حيث كانت تمثل قيمة خاصة للقوى الإستعمارية وذلك بسبب تكرار حدوث الملاريا فى أفريقيا وأسيا. ونتيجة لزيادة الطلب على النبات وقلة الموارد الطبيعية فقد بذلت جهود لزراعتة خارج امريكا الجنوبية. وفى منتصف القرن الثامن عشر نجحت كل من إنجلترا وألمانيا فى زراعة النبات فى الهند وجاوة. النقص الشديد فى quinine أثناء الحرب العالمية الأولى والثانية نتيجة لحظر التجارة شجع التفكير فى تحضير بعض المشابهات مثل 4-aminoquinoline chloroquinine و mefloquinie و 8-aminoquinline primaquine. كذلك تم تحضير quinine فى عام 1944م على يد Woodward و Deoring. ومع ذلك ونتيجة لوجود أربع

مراكز لعدم التماثل فى الجزىء فإن تحضير المركب معقد جداً وغير مجد تجارياً.

حالياً هناك ثلاث أجناس من *Cinchona* تزرع لإنتاج الكيونين quinine وهما *C. succiruba* والذى ينتج ما يعرف بالقلف الأحمر و *C. legderiana* والذى ينتج ما يعرف بالقلف البنى و *C. calisaya* والذى ينتج ما يعرف بالقلف الأصفر. بالإضافة إلى quinine فإن النبات ينتج عدد أخر من المركبات مثل quinidine وهو مشابه quinine ويستخدم لعلاج إرتفاع معدل ضربات القلب. وكذلك مركبى cinchonine و cinchonidine. كما تم تحضير عدد من المشابهات لمركب quinine مثل chloroquine و hydroxychloroquine و mefloquine و mepacrine و primaquine (شكل 4–20).

مركب quinine ومشابهاته تؤثر على أطوار *Plasmodium falciparum* داخل خلايا الدم erythrocytic stages حيث يفترض أن هذه المركبات تتبط بلمرة الهيماتين haematine والذى يفرز عند تحطيم الهيموجلوبين haemoglobin والذى هو سام للطفيل إلى الهيموزين hemozoin غير السام. مركب quinine شديد المرارة لذلك يضاف له ما يعرف بالـ gin وهو مادة منتجة من بعض أنواع التوت حتى تجلعه مقبول للشرب.

قلويدات *Physostigma*

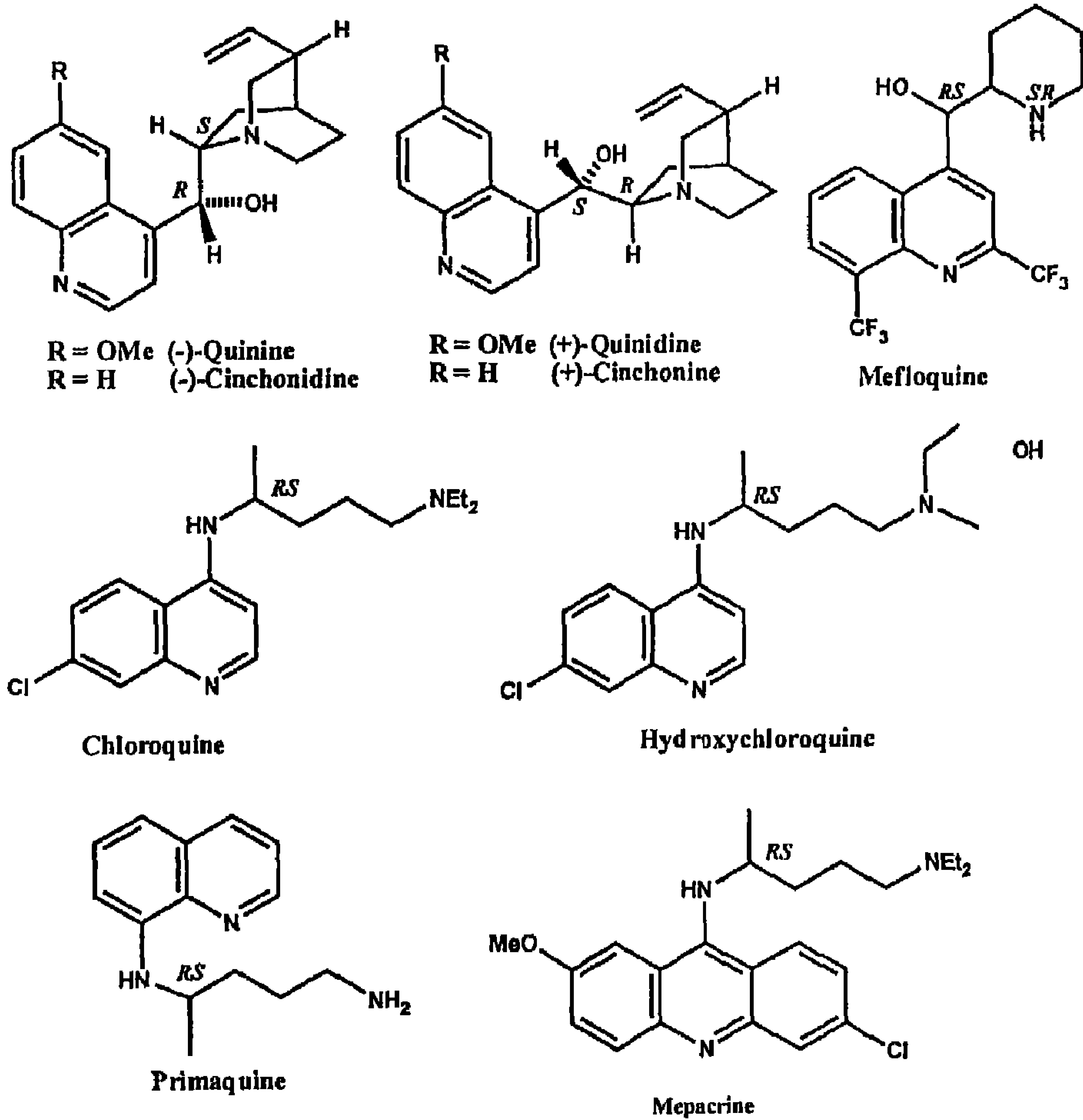
نبات الفيسوستيجما *Physostigma venenosum* من العائلة البقولية Fabaceae أو Leguminosae هو نبات معمر شجيرى يوجد على حواف المجارى المائية فى غرب أفريقيا. تعرف البذور بـ Calabar beans وهو

مشتق من منطقة Calabar وهى ألآن جزء من نيجيريا. هذا النبات له تاريخ مثير للإهتمام فى الثقافة الأفريقية فى بلاد المنشأ حيث يسمى بسم العذيب ordeal poison. حيث يجبر المتهم على بلع كمية من البذور المطحونة فإذا تقيء المتهم هذا الجزء فيعتبر بريئاً ويطلق سراحه. وأذا أظهر السم مفعوله على المتناول فإنه يعانى من الشلل التدريجى وربما مات بسبب فشل القلب والجهاز التنفسى. ويقال أن التناول البطىء يسمح للسم أن يظهر تأثيره أما إبتلاع كمية كبيرة بسرعة يسبب حدوث التقىء.

بذور النبات تحتوى على العديد من القلويدات (1.5%)، والمركب الرئيسى فيها هو physostigmine ويمثل0.3% حلقة pyrroloindole غير المعتادة توجد أيضا فى عدد من القلويدات قليلة التركيز مثل eseramine، فى حين مركب physovenine يحتوى التركيب furanindole وهناك مركب أخر هو geneserine وهو ينتج من أكسدة physostigmine (شكل 4-21).

مركب physostigmine مثبط لأنزيم الكولين إستريز choline esterase وعليه يمنع التحطم الطبيعى لمادة الأسيتايل كولين acetylcholine وعليه فهو يزيد من النشاط الكولينى cholinergic activity لذلك فهو ألآن نادر الاستخدام كدواء لكنه لعب دوراً هاما فى دراسة الأسيتايل كولين كناقل عصبى. كان من أهم استخداماته تضيق حدقة العين وذلك للتغلب على المركبات التى تعمل على توسيع حدقة العين مثل الأتروبين atropine ، كما أنه يقلل ضغط العين وذلك بزيادة تدفق الدموع لذلك يعطى معالجة جيدة للمياة الزرقاء وعادة يستخدم كمخلوط مع pilocarpine. وحيث أنه يطيل تأثير الأسيتايل كولين فيمكن استخدامه كمضاد للتسمم (ترياق) للسموم المضادة للتوصيل الكولينى anticholinergic poisons مثل

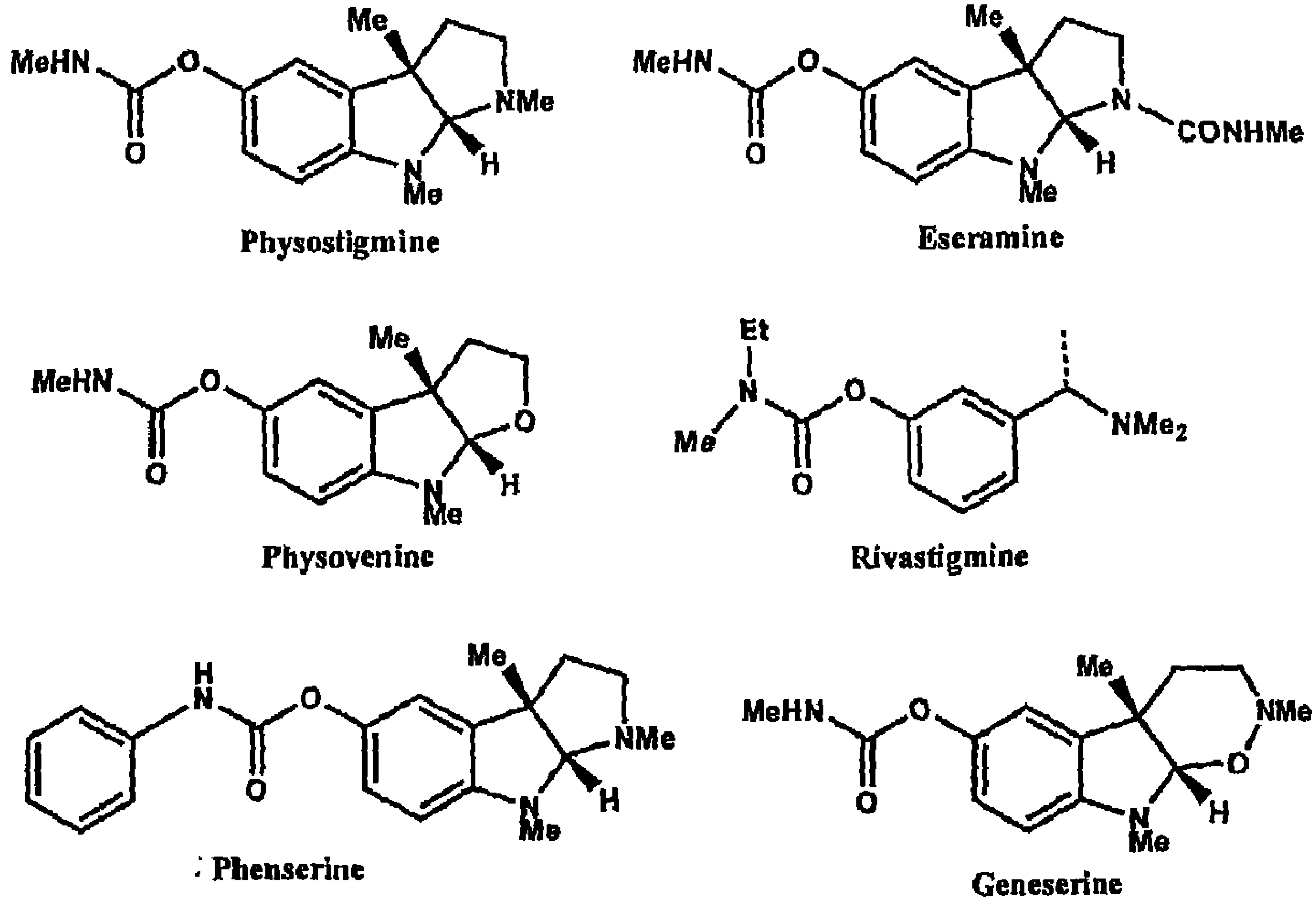
الأتروبين atropine و hyoscyamine . كما أنه يضاد تأثير المركبات التى تعمل على إسترخاء العضلات مثل curare وtubocurarine وatracurim. مثبطات إنزيم الكولين إستريز يمكن أن تستخدم فى علاج



شكل4-20. التركيب الكيميائى لمركبات قلوديدات *Cinchona* الرئيسية ويعض مشتقاتها المحضرة صناعياً ذات الأهمية فى علاج الملاريا.

الألزيهايمر Alzheimer`s disease والذى يحدث فيه خفض شديد فى وظيفة النظام الكولينى المركزى central cholinergic system وعند استخدام مثبطات إنزيم الكولين إستريز يحدث تحسن واضح فى ذاكرة المرضى ويستخدم

لهذا الغرض مركب rivastigmine وهو مشابه لمركب physostigmine وكما استخدم مركب phenserine فى التجارب الإكلينيكية. هذه المشابهات



شكل 4-21. التركيب الكيميائى للقلويدات المعزولة من نبات *Physostigma venenosum* ذات الفاعلية البيولوجية المميزة وبعض مشتقاتها.

لها فترة عمل أطول وأقل سمية وأكثر وفرة من physostigmine. مركب rivastigmine يستخدم لمعالجة الخرف المرتبط بمرض باركنسون.

الفعل البيولوجى لمركب physostigmine يرجع أساسا للجزء الكرباماتى فى الجزىء والذى يرتبط على مجموعة الهيدروكسيل فى الموقع النشط serine على إنزيم الكولين إستريز ليكون هذا المركب الوسطى carbamyl enzyme intermediate وبعد ذلك يحدث له تحلل بطىء يأخذ دقائق. العديد من المبيدات الحشرية تم تصنيعها كنموذج لهذا المركب والتى تسمى مركبات الكارباميت الحشرية carbamate insecticides والتى

تسوق على مستوى العالم كمبيدات حشرية ونيماتودية و مبيدات قواقع وكل هذه المركبات مثبطات لإنزيم الكولين إستريز.

قلويدات *Nux-vomica* alkaloids

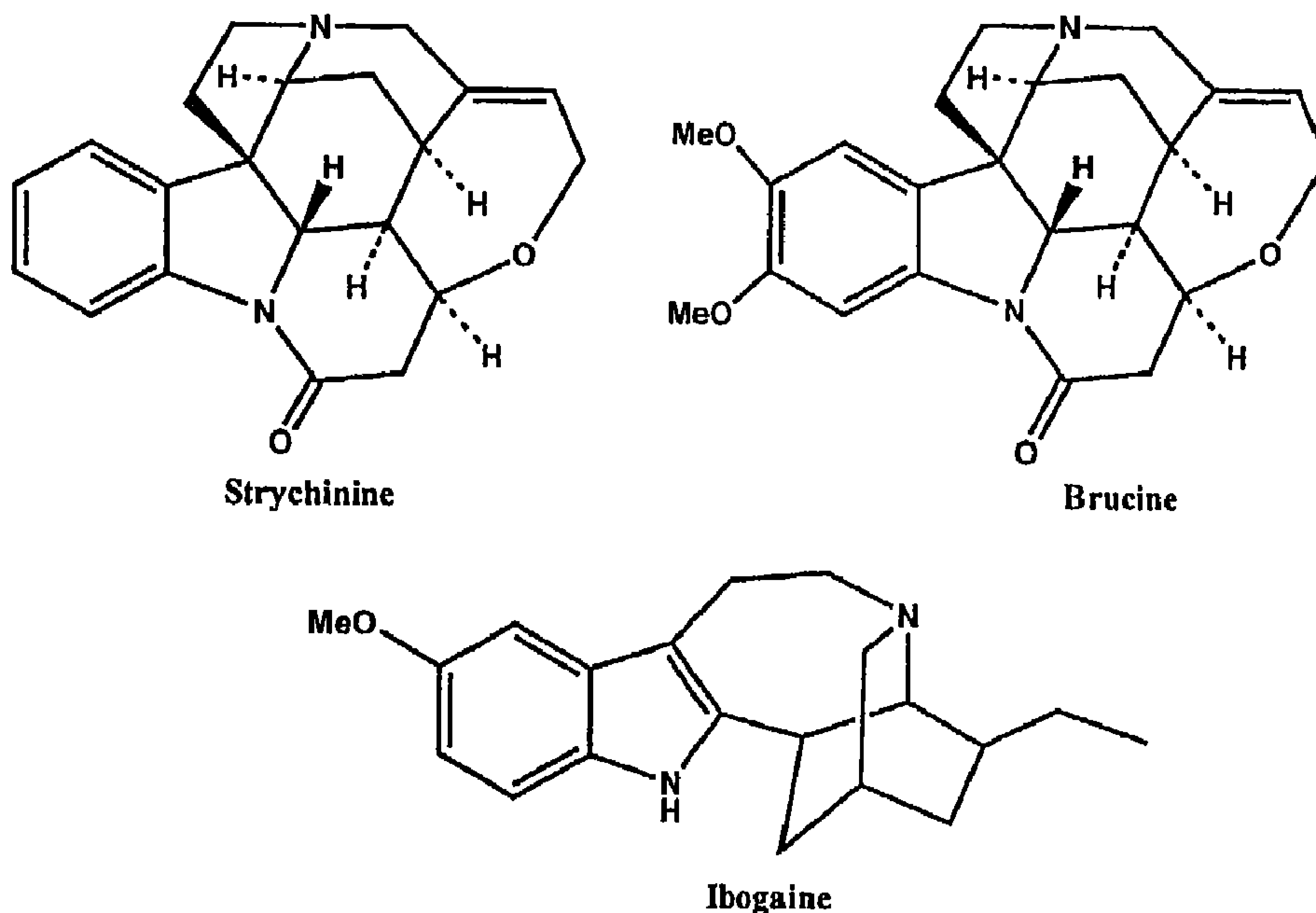
الـ Nux vomica هو عبارة عن البذور الجافة الناضجة لنبات *Strychnas nux-vomica* من عائلة Loganiaceae وهى شجرة صغيرة توجد على مساحات واسعة من شرق أسيا تمتد من الهند حتى أستراليا. الثمرة لحمية كبيرة ولها غلاف صلب ويحتوى اللب من ثلاث إلى خمس بذور مسطحة رمادية. هذه البذور تحتوى من 1.5-5% قلويدات وأهم مركبين هما strychnine ويمثل 1.2% وbrucine ويمثل 1.6% (شكل 4-22). مركب strychnine سام جداً ويؤثر على الجهاز العصبى المركزى ويسبب التشنجات وهذا يحدث نتيجة لإرتباطه على مستقبل فى الحبل العصبى يحتوى على glycine. الجرعة المميتة للأنسان البالغ من هذا المركب حوالى 100 مجم وهذه الجرعة تؤدى إلى الإختناق نتيجة لإنقباض الحجاب الحاجز. هذا المركب له بعض الاستخدامات لمكافحة الأفات الحيوانية مثل حيوان الخلد moles. استخدامه الطبى الوحيد هو كفاتح للشهية ومقوى عام لكن هذا يكون على جرعات صغيرة جداً وأحيانا يستخدم مع أملاح الحديد خاصة مع المرضى اللذين يعانون من فقر الدم. مركب brucine هو أقل سمية. كلا المركبين استخدما كمواد نشطة ضوئية للفصل الضوئى لبعض الأحماض الراسمية. بذور النبات القريب *Strychnas ignatii* أيضا تستخدم تجاريا كمصدر لكل من strychnine وbrucine.

قلويدات *Iboga*

قلويدات Iboga هى مجموعة من قلويدات terpenoid indole alkaloids تأخذ أسمها من نبات *Tabernanthe iboga* من عائلة Apocynaceae وهى شجيرة موطنها الكونغو وبعض أجزاء من أفريقيا الإستوائية. مستخلص جذور هذا النبات يستخدم منذ فترة طويلة بواسطة سكان هذه المنطقة فى الطقوس ومكافحة التعب وكمنشط جنسى. يحتوى قلف الجذور على حوالى 6% من قلويدات الأندول. المركب الرئيسى هو ibogaine (شكل 4-22). هذا المركب منشط للجهاز العصبى المركزى وكذلك يؤثر على القوة العقلية وعلى الجرعات الكبيرة قد يسبب الشلل ووقف التنفس. هذا المركب مهم لمعالجة إدمان الكوكايين والهيروين والكحولات، حيث وجد أن مجرد جرعة واحدة تقلل من أعراض إنسحاب المخدرات ويقلل من الشغف لهذه المخدرات، على الرغم من أنه قد يسبب الهلوسة. عدد من حالات الوفاة حدثت نتيجة لاستخدام ibogaine دون إشراف ولهذا تم إيقافة أو تحريمة فى العديد من الدول.

و. قلويدات البيريدين Pyridine alkaloids

فى هذه المجموعة من القلويدات نجد أن ذرة النيتروجين موجودة فى حلقة سداسية. تشتق هذه المركبات من الحمض الأمينى الأورنيثين ornithine وكذلك حمض النيكوتينك nicotinic acid. من أهم الأمثلة على هذه المركبات مركب النيكوتين الموجود فى أوراق نبات التبغ tobacco أو *Nicotiana tabacum* وبعض النباتات الأخرى من العائلة الباذنجانية Solanaceae مثل نبات *Australian pituri* أو *Duboisia hopwoodii* والذى أكتشف بواسطة الاستراليون فى الصحراء المركزية. يوجد النيكوتين فى بعض النباتات البعيدة تقسيمياً وذلك ممكن بسبب أن المركب الذى يشتق من

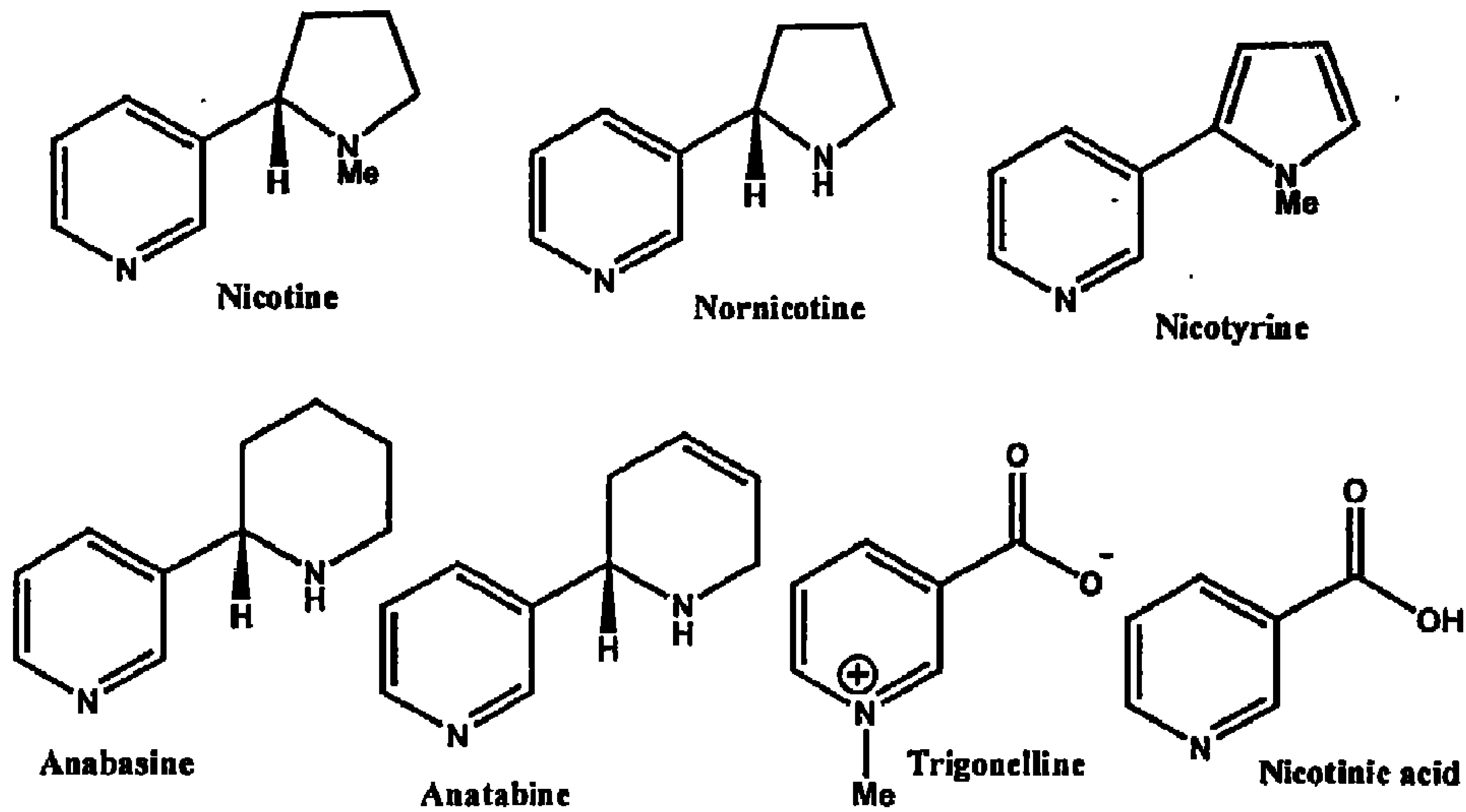


شكل **4-22.** قلويدات الأندول المعزولة من بذور نبات *Strychnas nux-vomica* ونبات *Tabernanthe iboga* .

النيكوتين هو فيتامين ب3 vitamin B3 واسع الإنتشار فى العائلات النباتية. النيكوتين النقى عبارة عن سائل عديم اللون. المركب الرئيسى فى نبات التبغ هو L-nicotine ويمثل من 0.5 إلي 10% مع كل من مركبات النورنيكوتين nornicotine والأناباسين anabasine و nicotyrine و anatabine (شكل 4-23) ومن الناحية الكيميائية فإن النيكوتين يتكون من إتصال حلقة بيريدين pyridine مع حلقة pyrrolidine هناك مركب أخر مشتق من حمض النيكوتينك وهو مركب trigonelline والذى يوجد فى نبات *Trigonella foeumgraecum* وكذلك فى القهوة غير المحمصة.

التبغ Tobacco

التبغ أو الدخان tobacco هو الأوراق السليمة الجافة لنبات *Nicotiana tobacum* من العائلة الباذنجانية Solanaceae وهو حشيشة حولية موطنها أمريكا الإستوائية لكن يزرع بشكل واسع للتدخين. أوراق التبغ تحتوى على 0.6 إلى 9% من النيكوتين nicotine وهو سائل متطاير ويمثل حوالى 93% من القلويدات الموجودة فى الدخان مع بعض المركبات المشابه والموجودة بتركيزات أقل مثل النورنيكوتين nornicotine (3%) و anabasine (0.5%) و anatabine (4%) (شكل 4-23) ، هذه القلويدات توجد فى الأوراق فى صورة أملاح مثل الماليك malic والستريك citric.



شكل 4-23. التركيب الكيميائى لبعض مركبات البيريدين الهامة.

النيكوتين على الجرعات القليلة يمكن أن يعمل كمنشط للتنفس بالرغم من أنه على الجرعات الكبيرة يسبب خفضاً للتنفس. بالرغم من الشواهد العديدة التى تربط بين التدخين والسرطان فإن عادة التدخين مستمرة حول العالم، وظل نبات

التبغ من المحاصيل الرئيسية. أبخرة التبغ تحتوى على ما يزيد عن 4000 مركب من بينها 60 مركباً معروف أنها مسببة للسرطان والمتكونة من الإحتراق غير التام ومن هذه المركبات الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات مثل benzopyrenes و nitrosamines و aromatic amines والألدهيدات وغيرها من المركبات المتطايرة. عمليات الميتابولزم بواسطة P-450 system تعطى بعض المركبات الوسطية النشطة والتى يمكن أن ترتبط بالحمض النووى DNA وتحدث طفرات. التدخين يسهم أيضا فى تصلب الشرايين والتهاب الشعب الهوائية المزمن وإنتفاخ الرئة وعليه يعتبر التدخين من أهم أسباب الوفاة والتى يمكن الوقاية منها فى المجتمعات الحديثة. التدخين هو نوع من الإدمان لكن على عكس أنواع الإدمان الأخرى فهو مسموح به ويمكن بسهولة الحصول عليه، ومع ذلك فى العديد من بلدان العالم أصبح التدخين من النشاطات المعادية للمجتمع وأن التدخين السلبى قد يؤدى إلى مشاكل صحية. مركب النيكوتين يعطى للمدخنين الذين يريدون الإقلاع عن التدخين لذلك فهو متاح فى صورة مضغات chewing gum أو فى صورة بخاخات الأنف أو فى صورة لصقات توضع على الجلد حيث أنه يمكنه الإمتصاص خلال الجلد.

أوراق التبغ المطحون أستخدمت كمبيد حشرى منذ أزمنة بعيدة وكذلك النيكوتين من نبات *Nicotiana tabacum* ونبات *N. rustica* حيث يتم تجهيزة فى صورة مبيدات لمكافحة الأفات الزراعية. القواعد الحرة عادة أكثر فاعلية من الأملاح لذا عادة ما يضاف أنواع من الصابون للحفاظ على رقم الحموضة القاعدى ويعمل كمواد نشطة سطحياً. كما وجد أن لبعض مركبات التبغ الأخرى مثل nornicotine وanabasine فعل سام على الحشرات. النيكوتين سام للإنسان حيث أنه يؤثر على الجهاز العصبى حيث يتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية nicotinic acetylcholine receptors وذلك من خلال الإرتباط القوى على المستقبلات نتيجة للتشابه

فى التركيب بين النيكوتين والأسيتايل كولين. حديثاً بعض الدراسات أثبتت أن النيكوتين ممكن أن يحسن الذاكرة وذلك بتنشيط إنتقال النبضات العصبية nerve impulses وذلك ربما يعزى إليه قلة حالات الألزيهايمر بين المدخنين. الفوائد الصحية للتدخين لا يمكن أن تقارن بالخطورة الكبيرة على القلب والرئة وأمراض الجهاز التنفسى.

ز. قلويدات البيريدين Piperidine alkaloids

تشتق هذه المركبات من الحمض الأمينى الليسين L-lysine وذلك من خلال تكوين حلقة سداسية تحتوى النيتروجين وذلك بعد فقد الحمض لمجموعة الكربوكسيل وهى حلقة البيبريدين ومن أمثلة المركبات التى تتبع هذه المجموعة مركبات N-methylpelletierine وpelletierine و pseudopelletierine (شكل 4–24) والتى توجد فى قلف نبات الرمان pomegranate أو *Punica granatum* من عائلة punicaceae هذا المخلوط من المركبات له نشاط ضد الدودة الشريطية المعوية.

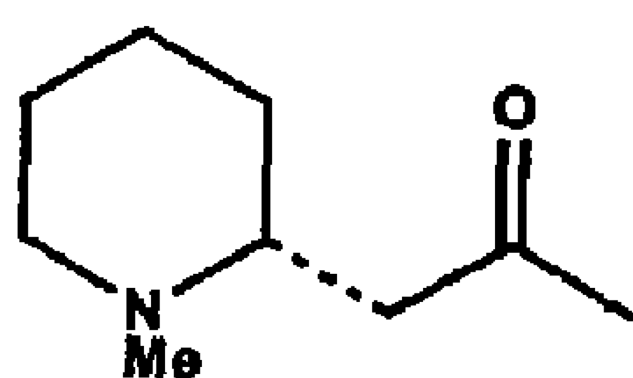
نبات التبغ الهندى Indian tobacoo أو lobelia أو *Lobelia inflate* من عائلة Campanulaceae وهذا النبات مضاد للربو ويحتوى على قلويدات lobeline وlobelanine. الهنود فى أمريكا الشمالية يدخنون هذا النبات بديلاً عن التبغ. مركب lobeline ينشط مستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية بنفس طريقة النيكوتين. إستخدم هذا المركب فى تجهيزات الإقلاع عن التدخين وحديثاً استخدم فى معالجة إدمان أو سوء استخدام مركب methamphetamine. من قلويدات هذه المجموعة أيضاً مركب coniine من نبات الشوكران السام hemlock وكذلك مركب piperine والذى يسبب الطعم اللاذع للفلفل الأسود *Piper nigrum*.

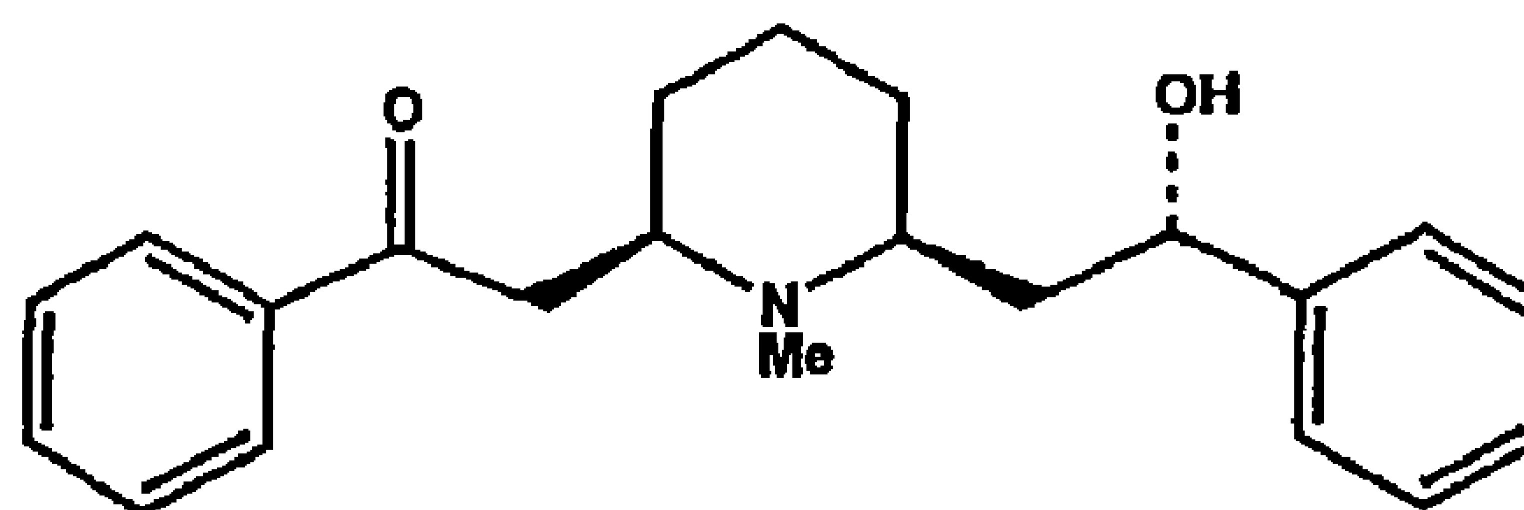
نبات الشوكران السام poison hemlock أو *Conium maculatum* من عائلة Umbelliferae وهو عشبة كبيرة ثنائية الحول أصلها أوروبا والأن توجد فى أمريكا الجنوبية والشمالية. الثمار المطحونة غير الناضجة كانت تستخدم فى السابق كمسكن للألام ومهدىء، لكن ألآن ليس لها إستخدمات طبية. يقال أن اليونانين القدماء أعدموا السجناء المذنبين وكذلك سقراط باستخدام هذا النبات. السم يسبب شلل العضلات تدريجياً يليه التشنجات والموت من خلال وقف التنفس. كل أجزاء النبات سامة ولكن البذور غير الناضجة هى الأكثر سمية لإرتفاع نسبة القلويدات بها (1.6%) والمركب الرئيسى هو coniine مع كميات صغيرة من مركبات أخرى مثل N-methylconiine وγ-coniine (شكل 4–24).

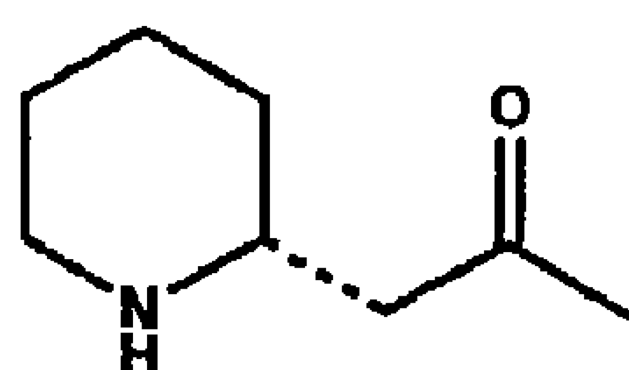
هـ. القلويدات الإستيرويدية Steroidal alkaloids

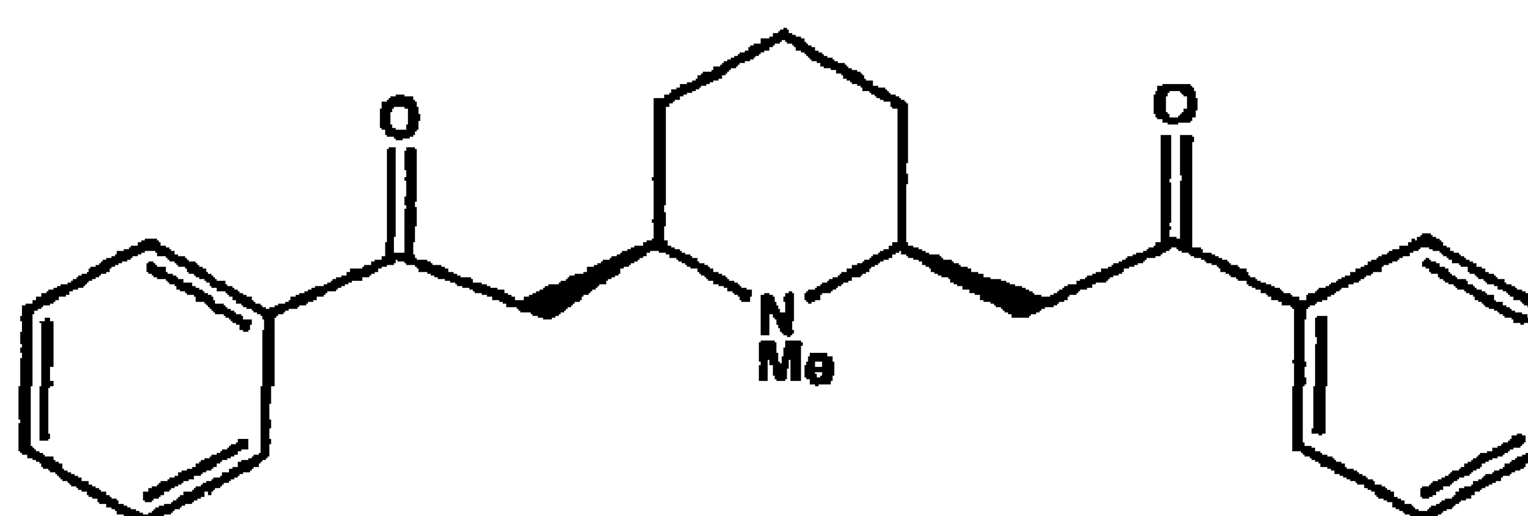
القلويدات الإستيرويدية تنتج من دخول ذرة النيتروجين القاعدية على بعض المواضع فى جزىء الإستيرويد. ويقع تحت هذه المجموعة بعض الأقسام مثل المجموعة التى تتكون 27 ذرة كربون ومنها قلويدات السولانم *Solanum* alkaloids ومجموعة قلويدات *Veratrum* alkaloids والمجموعة الثانية من المركبات والتى تحتوى على21 ذرة كربون وهى الموجودة فى عائلة Apocynaceae مثل أجناس *Holarrhena* و *Fumtumia* وكذلك من عائلة Buxaceae والتى ربما تشتق من مركب pregnenolene وذلك بحدوث إضافة مجموعة أمين إما على ذرة الكربون 20 أو 23. مركب conessine هو مثال شهير لهذه المجموعة ويعتبر هو المادة البادئة لتخليق بعض الهرمونات على سبيل المثال aldosterone. بينما مركب holaphylline له سمية منخفضة، فإن مركب malonetine وهو ثنائى

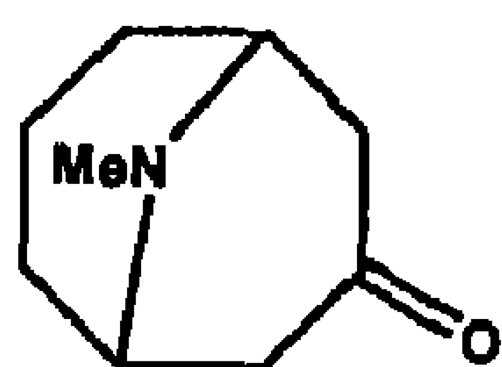
الأمين رباعى quaternary diamine والذى يوجد فى نفس العائلة فهو سام جداً.

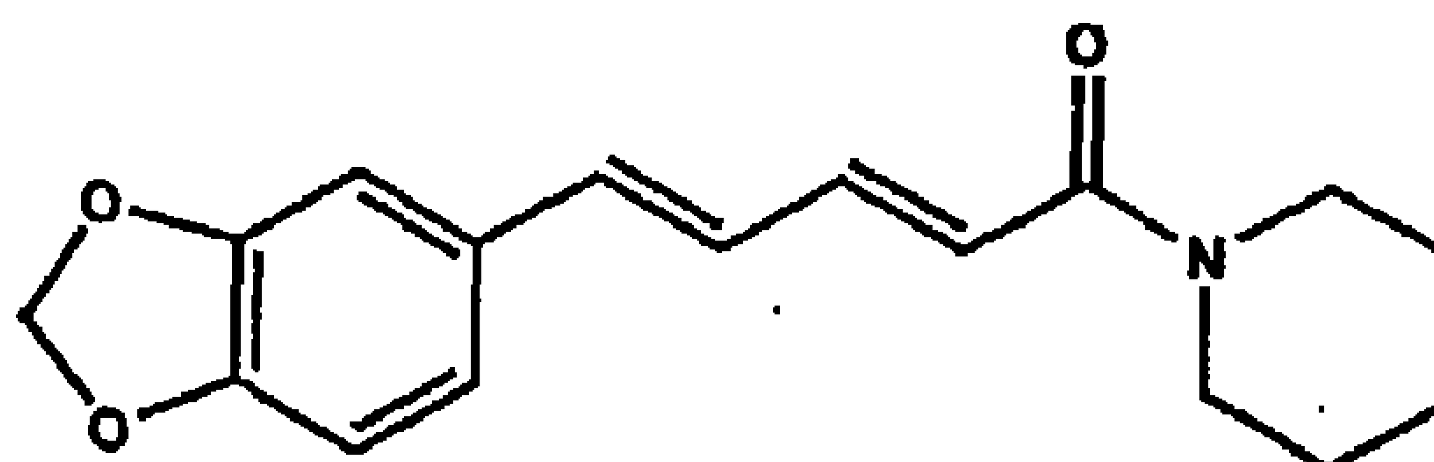


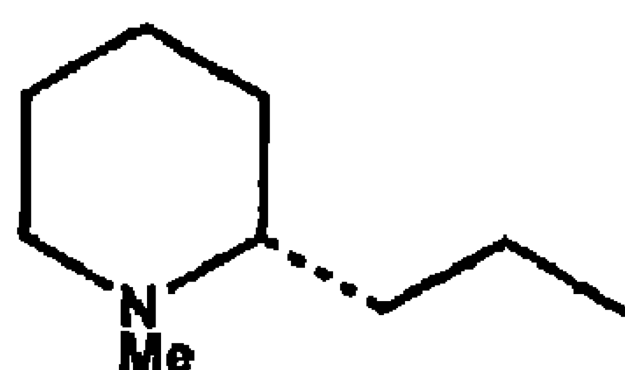


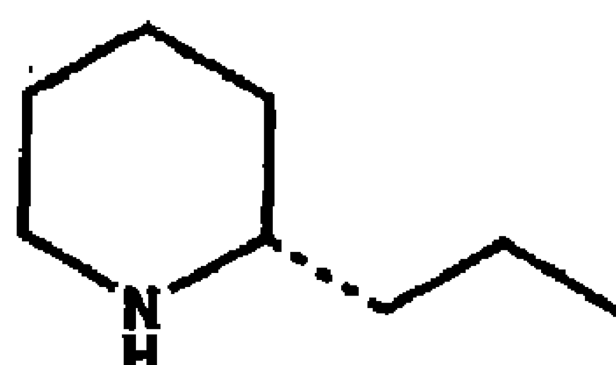


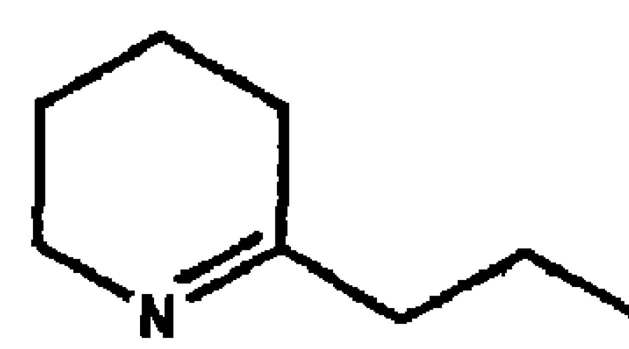












شكل **4-24.** التركيب الكيميائى لعدد من قلويدات البيريدين المتنوعة من نباتات مختلفة.

قلويدات السولانم *Solanum* alkaloids

العديد من النباتات من العائلة الباذنجانية Solanaceae تحتوى على القلويدات الستيرويدية والتى تبنى على الهيكل الكربونى للكوليستان C_{27}

cholestane skeleton مثل solasodine وtomatidine (شكل 4-25) وهما فى الأساس مشابهات نيتروجينية لمركبات الصابونين الإستيرويدية steroidal saponins. وأحياناً توجد هذه المركبات فى صورة جليكوسيدات حيث يكون لها نشاط سطحى وتحلل خلايا الدم ولذلك تكون سامة عند تناولها وهضمها مثل α-solasonine من نباتات جنس *Solanum* و – αtomatine من نبات الطماطم. وتشتق هذه المركبات من الكوليسترول مع بعض التعديلات فى السلسة الجانبية. عملية إضافة الأمين يكون فيها الحمض الأمينى الأرجينين كمصدر للنيتروجين. ومن أمثلة هذا القسم مركبات solasodine و α-solasonine وα-chaconine والتى توجد فى البطاطس ومركبات tomatidine و α-tomatine (شكل 4-25).

سمية القلويدات الإستيرويدية فى غاية الأهمية حيث أن عدد من النباتات التى تحتوى هذه المركبات هى محاصيل غذائية رئيسية مثل الطماطم والفلفل والبطاطس. أجريت العديد من الدراسات على إنتاج القلويدات الجليكوسيدية فى البطاطس، حيث وجد أن قلويدات α-solanine وα-chaconine (شكل 4-25) تمثل ما يصل إلى 95% من القلويدات فى النبات. ويعتبر قلويد α-chaconine هو الأكثر سمية فى البطاطس. هذه القلويدات تثبط إنزيم الأسيتايل كولين إستريز acetylcholine esterase وإنزيم البيوترايل كولين إستريز butyrylcholine esterase وتسبب خلل فى الأغشية وربما تحدث تشوهات للأجنة teratogenic. أعراض التسمم فى حالات التسمم المتوسطة تشمل آلام فى البطن والترجيع والإسهال. لكن حالات التسمم الشديدة أو الحادة يمكن أن تظهر أعراض مثل الحمى وإرتفاع ضربات القلب وإنخفاض ضغط الدم والتنفس السريع وبعض الإضطربات العصبية. أعلى مستوى للقلويدات يوجد فى الأزهار والبراعم يليه الأوراق وأقل المستويات موجودة فى الساق والدرنات. بالرغم من أن تركيز القلويدات يزيد فى حالة الجروح أو تعرض

الدرنات للشمس. معنى ذلك أن الدرنات الخضراء تحتوى على مستوى عالى من القلويدات وغير ملائمة للإستهلاك الأدمى.

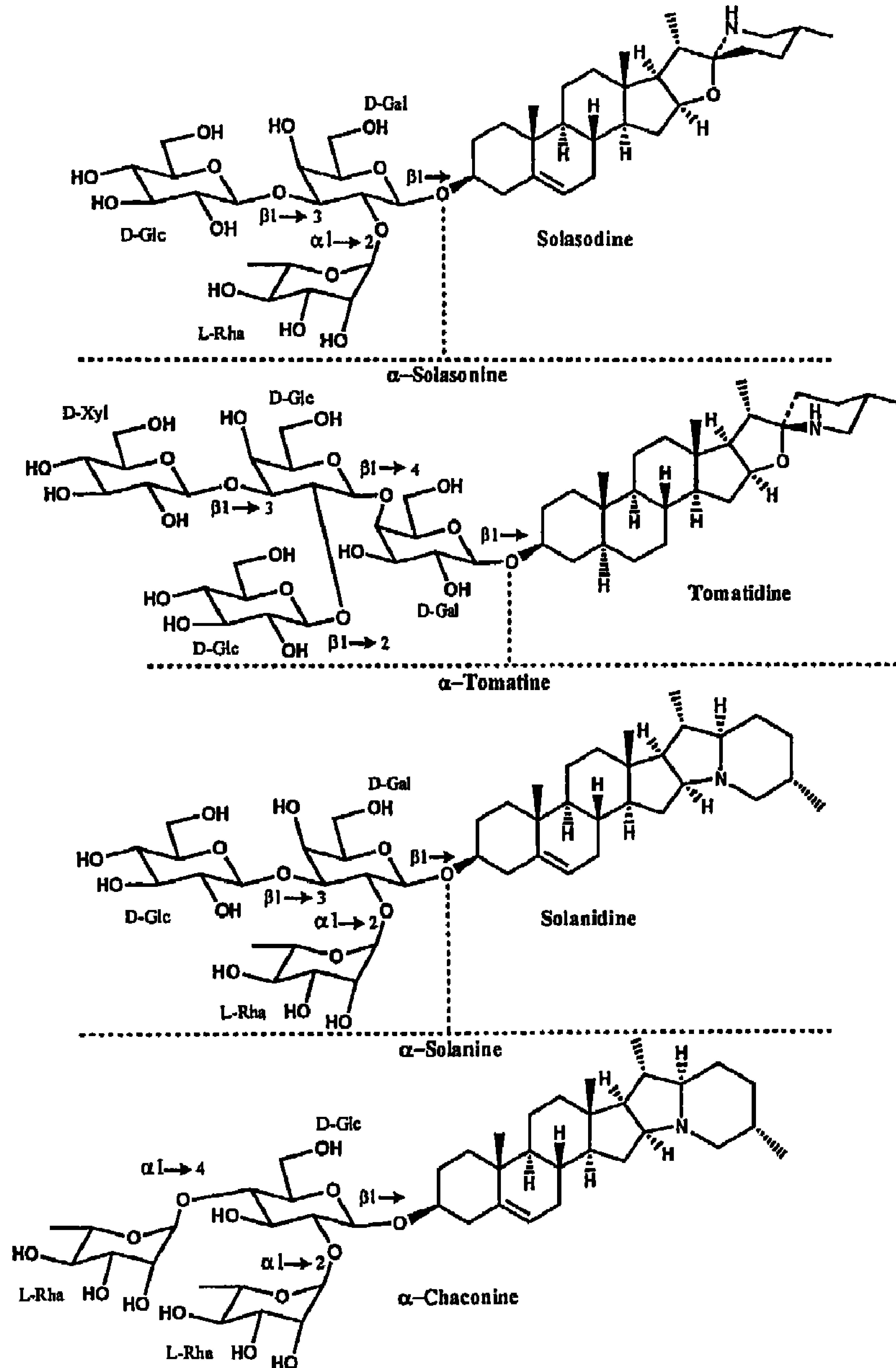
قلويدات *Veratrum*

عدد من النباتات من عائلة Liliaceae خاصة جنس *Veratrum* يحتوى على مجموعة مميزة من القلويدات الإستيرويدية والتى يحدث فيها تغيير جوهرى فى هيكل السترويد، حيث تحدث إضافة ذرة كربون إلى الحلقة D ونقص فى ذرة الكربون فى الحلقة C وتصبح الحلقة C خماسية. تشتق هذه المركبات من الكوليسترول ومن أمثلة المركبات فى هذا القسم مركب jervine ومركب cyclopamine وهما مركبان سامين وهما المسئولان عن تأثيرات تشوة الأجنة لنبات *Veratrum californicum*. الحيوانات التى ترعى هذا النبات وبعد الأنواع الأخرى التابعة لهذا الجنس يحدث للنسل الناشىء تشوهات منها أحتواء الأجنة على عين واحدة فى منتصف الرأس. قد أثبتت الدراسات أن مركبات jervine و cyclopamine و cycloposine تحدث تشوهات فى الأجنة. بعض القلويدات من نباتى *Veratrum album* و *Veratrum viride* تستخدم فى العلاج لمواد خافضة للضغط مثل مركبات protoveratrine A و protoveratrine B. هناك عدد أخر من المركبات تتبع هذه المجموعة مثل pseudojervine وveratrosine و veracevine (شكل 4-26).

قلويدات *Holarrhena*

قلف ساق نبات *Holarrhena pubescens* من عائلة Apocynaceae له خصائص مضادة للإسهال وهو شجرة صغيرة توجد فى الهند وعلى جبال الهيمالايا على إرتفاع 1250م. يتم الحصول على القلف

المستخدم فى العلاج من الأشجار التى عمرها من 8-12 سنة. النبات يحتوى على عدد من القلويدات الإستيرويدية فى حدود من 1.5 إلى 4.5% وتشمل مركبات conessine وnorconessine و isoconessine و kurchine

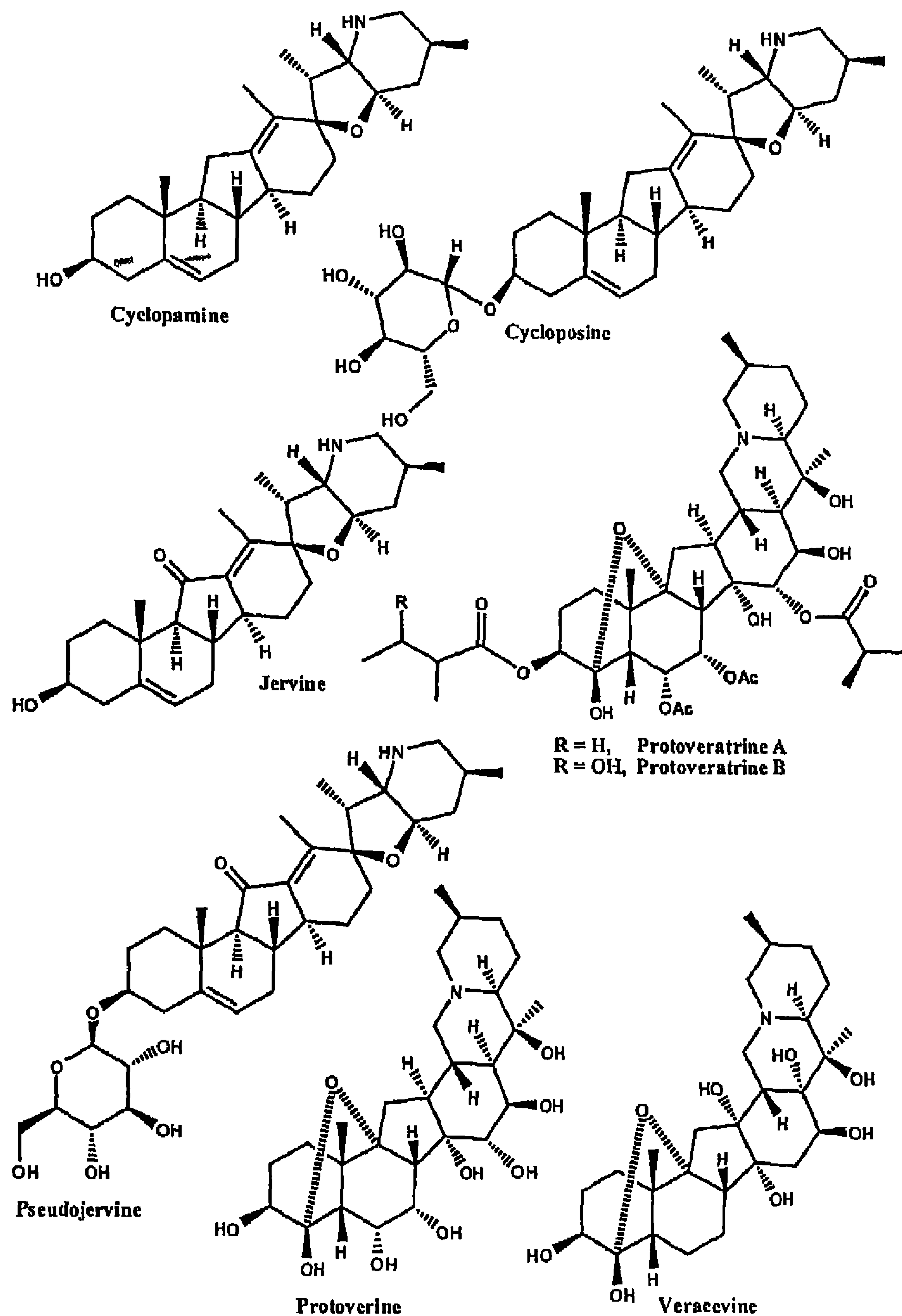


شكل 4-25. أمثلة للقلويدات الإستيرويدية من جنس *Solanum*.

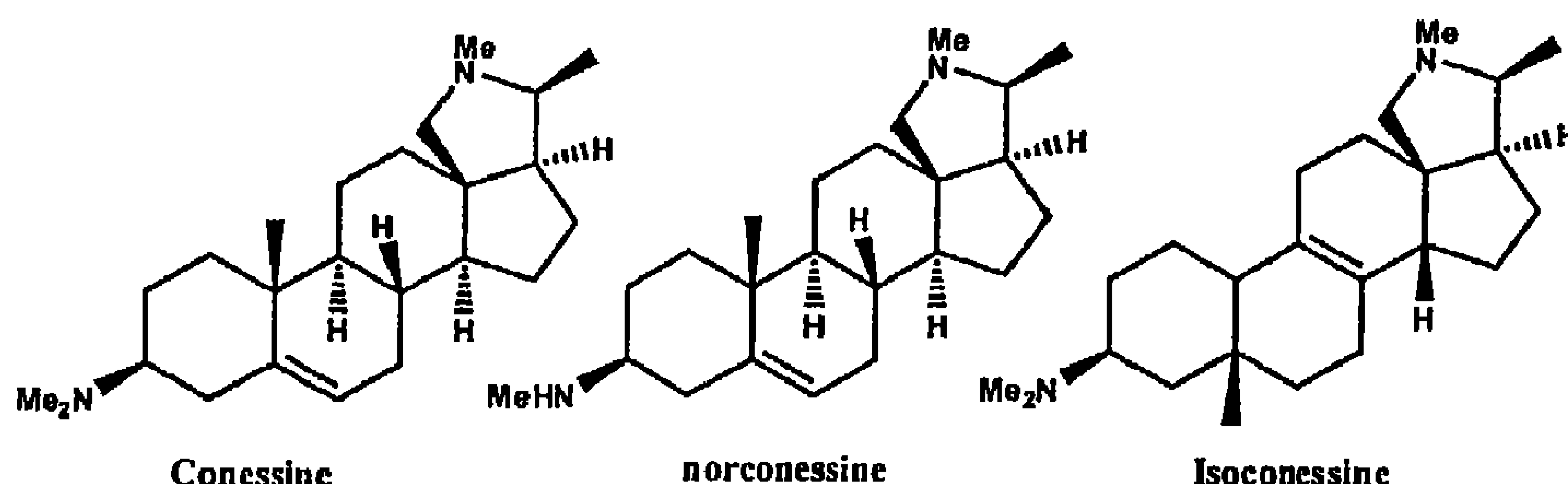
(شكل 4–27). القلف المستخدم فى العلاج فى الهند من الضرورى أن لا تقل نسبة القلويدات فيه عن 2%. أيضا هناك تجهيزة Kurchin Bismuth iodide والتى تحتوى قلويدات فى حدود 23–27% وتستخدم فى علاج الإسهال المتسبب عن الأميبا.

ط. قلويدات الإميدازول Imidazole alkaloids

تشتق هذه المركبات من الحمض الأمينى الهيستادين L-histadine حيث أن هذا الحمض يحتوى على حلقة الإيميدازول imidazole ring . هذا الحمض يتحول إلى الهيستامين histamine وذلك بفقد مجموعة الكربوكسيل. مركب الهيستامين يسبب الحساسية للإنسان، فعند لدغ الحشرات للإنسان أو تعرضه لحبوب اللقاح فإن ذلك يحفز نشاط إنزيم الهيستامين ديكربوكسيليز histamine decarboxylase ويؤدى إلى زيادة تكون الهيستامين والذى يرتبط بالمستقبلات الخاصة به وتظهر أعراض الحساسية. ومن أعراض الحساسية بالهيستامين تمدد الأوعية الدموية وإلتهاب وتورم الإنسجة وضيق الشعب التنفسية. وفى الحالات الخطيرة قد تحدث الوفاة كنتيجة للإنخفاض الحاد فى ضغط الدم. أثبتت الدراسات أن مركب dolichotheline والذى يوجد فى نبات *Dolichthele shaerica* من عائلة Cactaceae يشتق من حمض الهيستادين وباقى ذرات الكربون أصلها حمض الليوسين leucine. قلويدات الإيميدازول الموجودة فى أوراق نبات الجابوراندى Jaborandi وهو يطلق على نباتى *Pilocarpus microphyllus* و*P. Jaborandi* من عائلة Rutaceae ربما تشتق أيضا من حمض الهيستادين. أوراق نبات الجابوراندى تحتوى بصفة أساسية على مركبى pilocarpine و pilosine (شكل 4–28). مركب pilocarpine له أهمية كبيرة فى طب العيون حيث يستخدم كعلاج للمياة الزرقاء glaucoma وكمادة تعمل على إنقباض العين miotic.



شكل 4-26. التركيب الكيميائى لبعض القلويدات الإستيرويدية من جنس *Veratrum*.



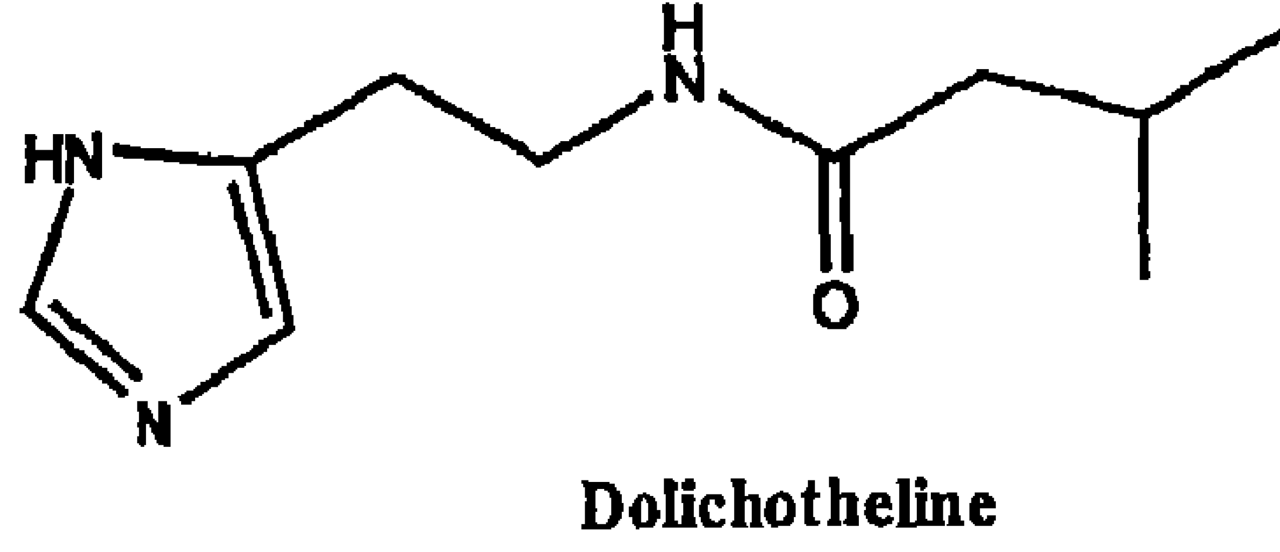
شكل **4–27**. التركيب الكيميائى لبعض القلويدات الإستيرويدية من نبات *Holarrhena pubescens* .

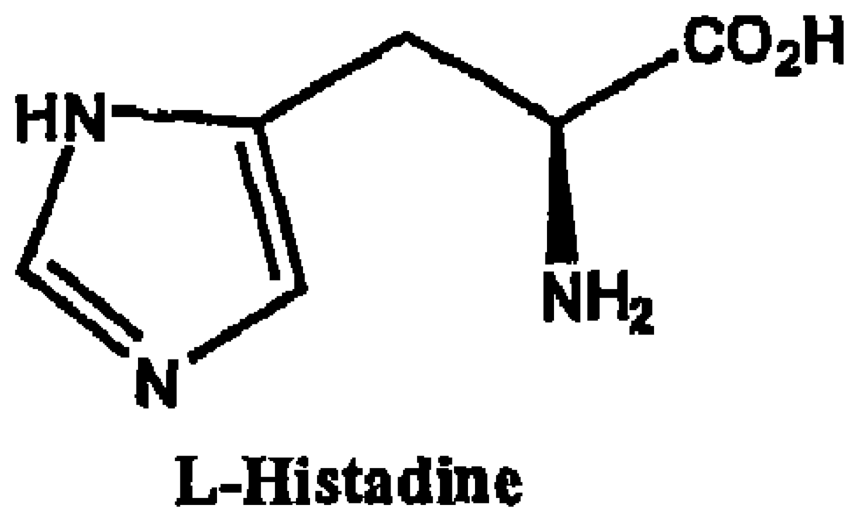
قلويدات *Pilocarpus*

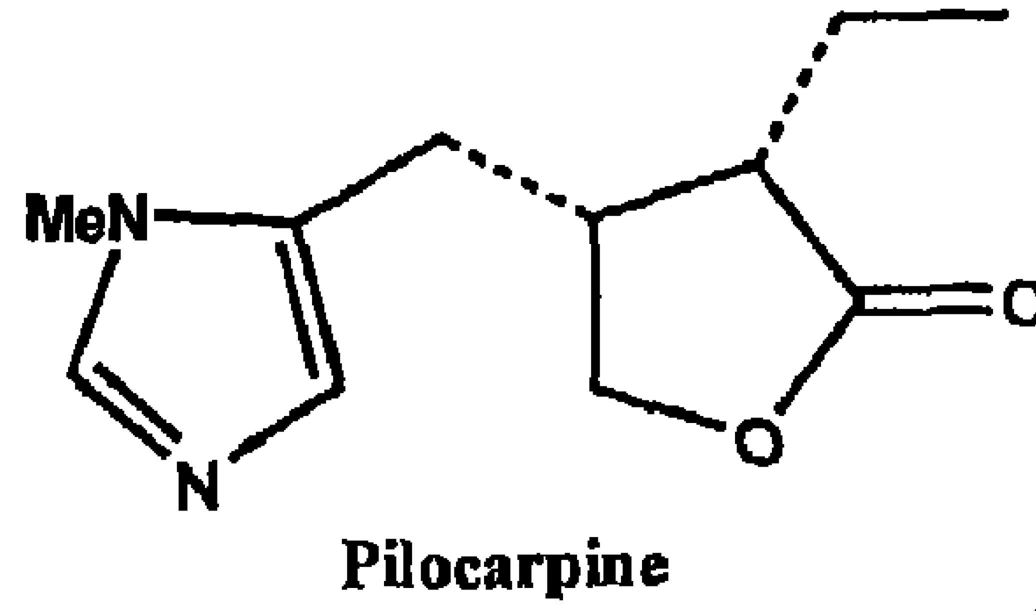
Pilocarpus أو الجابوراندى jaborandi هو الوريقات المجففة من نباتات *Pilocarpus jaborandi* و *P. microphyllus* و *P. pennatifolius* من عائلة Rutaceae ، وهو شجرة صغيرة تنمو فى البرازيل و الباراجوى. نبات *P. microphyllus* هو المصدر الرئيسى للأوراق الأن. يحتوى النبات فى حدود 0.5–10% من القلويدات والمركب الأساسى هو Pilocarpine مع وجود بعض المركبات الأخرى بتركيزات قليلة مثل pilosone وبعض المشابهات مثل isopilocapine وisopilosine (شكل 4–28) وتتكون هذه المشابهات عند إستخلاص القلويدات فى وجود القواعد أو بالحرارة. هذه المشابهات غير فعالة بيولوجياً. تركيز القلويدات فى الأوراق ينخفض بسرعة عند التخزين.

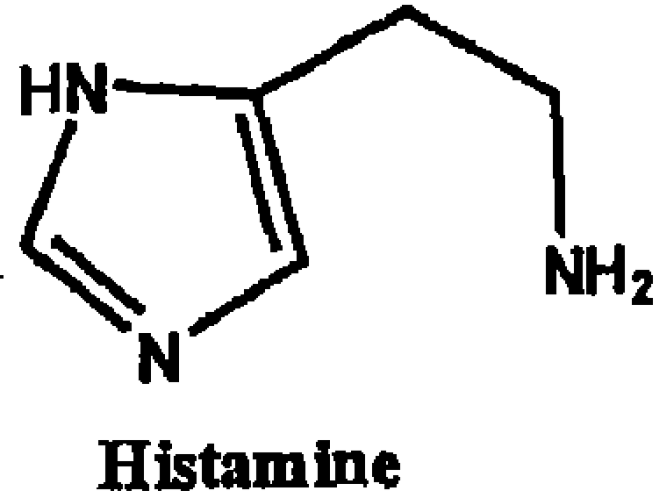
أملاح مركب pilocarpine هامة جداً فى طب العيون حيث تستخدم فى صورة قطرة لتضيق العين ومعالجة المياة الزرقاء. مركب pilocarpine يحفز إفراز الأسيتايل كولين لذا يعرف بأنه cholinergic agent وينشط مستقبلات المسكارين muscarine فى العين ويسبب أنقباض حدقية العين ويزيد من خروج دموع العين. هذا المركب له تركيب مشابه للمسكارين

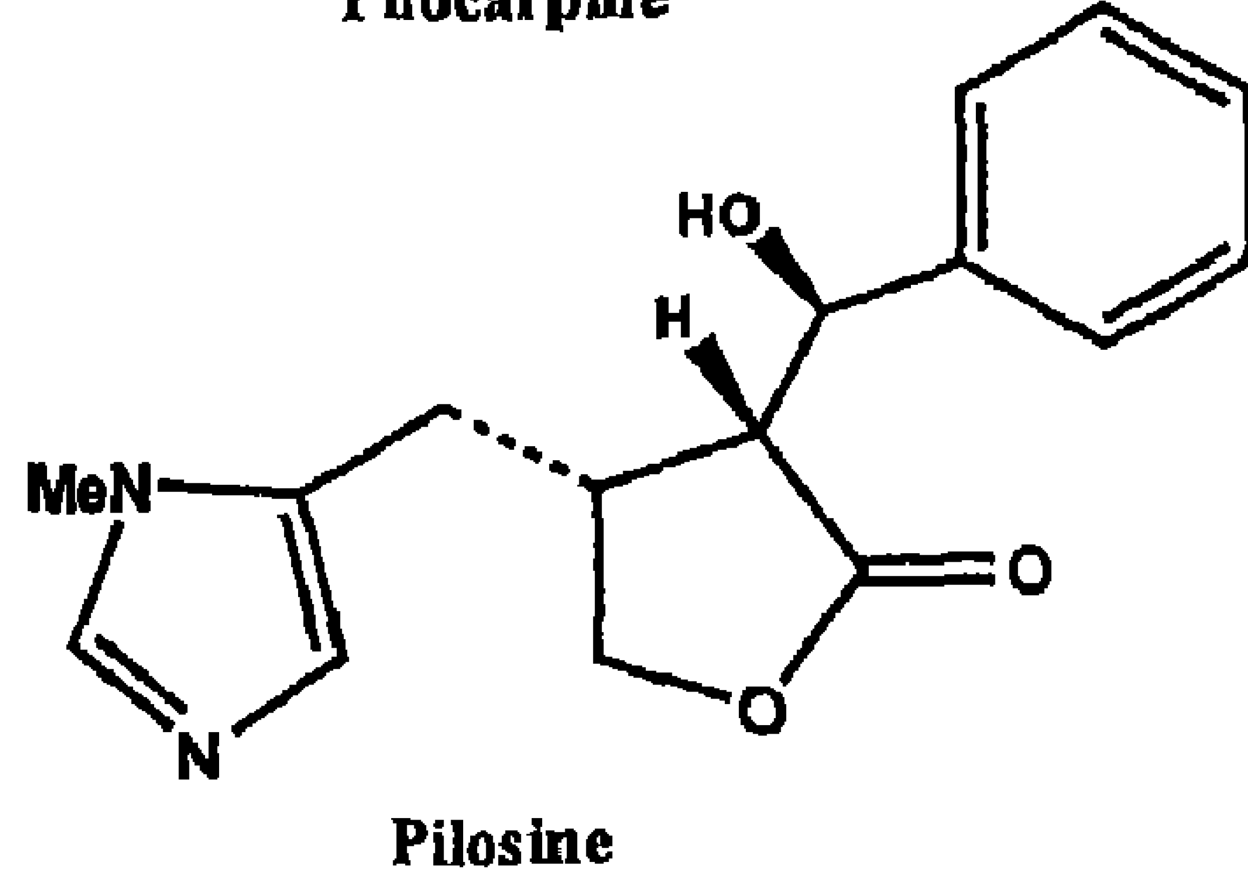
والأسيتايل كولين. هذا المركب يعالج المياة الزرقاء ضيقة وواسعة الزاوية. بالرغم من تأثيره مؤقت وقد تعود المياة الزرقاء مرة أخرى. هذا المركب مضاد للتسمم بالأتروبين. هذا المركب يستخدم أيضا فى علاج جفاف الفم لمرضى سرطان الفم والحلق اللذين يعالجون إشعاعياً.

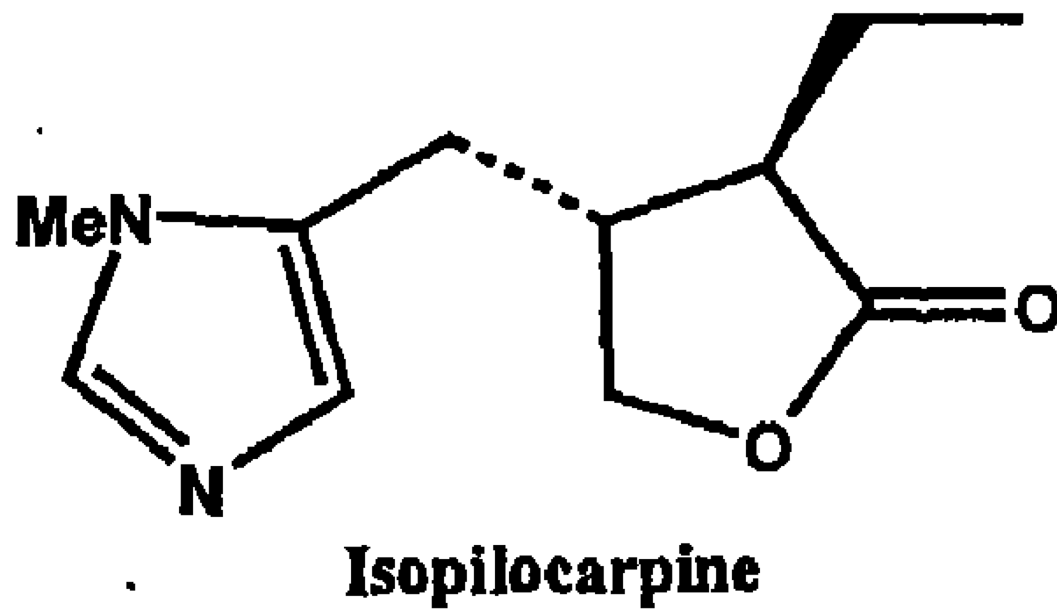












شكل 4-28. بعض مركبات قلويدات الإيميدازول المشتقة من الحمض الأمينى الهيستادين ومركب الهيستامين.

ى. قلويدات الكينوليزيدين Quinolizidine alkaloids

تخلق قلويدات الكينوليزيدين من الحمض الأمينى الليسين lysine وذلك من خلال مركب cadaverine. غالبية هذه المركبات تكون ثلاثية أو رباعية الحلقة عدا مركب lupinine والذى هو ثنائى الحلقة. بعض أمثلة لهذه

المركبات موضحة فى شكل 4-29. معظم هذه المركبات توجد فى العائلة البقولية Fabaceae لكن توجد أيضا فى أجناس متفرقة فى بعض العائلات الأخرى مثل Berberidaceae وChenopodiaceae و Ranunculaceae و Rubiaceae وSolanaceae. بعض النباتات المحتوية على هذه القلويدات مثل بعض أجناس *Laburnum* و *Cytisus* و *Lupinus* يجب أن تعامل على إنها نباتات سامة جداً للإنسان. من الملاحظ أن هناك تركيزات منخفضة جداً من هذه المركبات تتكون فى مزارع الأنسجة للنبات المحتوية على هذه القلويدات ، بالإضافة إلى وجود هذه القلويدات فى أجناس ليس لها علاقة تقسيمية، فهذا يدل على أن الجين المسئول إنتاج هذه المركبات واسع الإنتشار فى المملكة النباتية، لكنه ينشط فقط فى عدد قليل من الأجناس والتى تستخدمه لإنتاج هذه المركبات للدفاع عن نفسها ضد الحشرات.

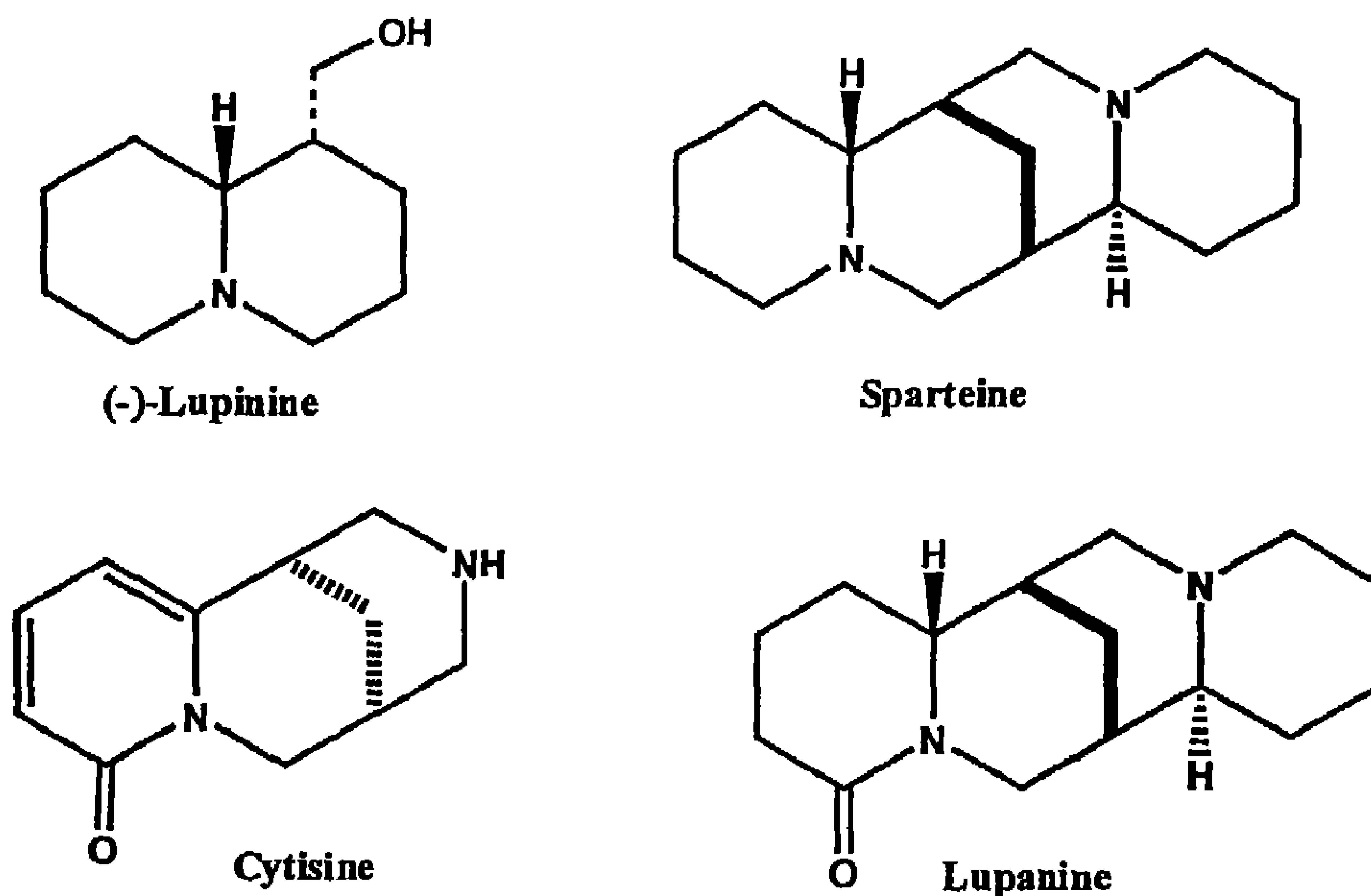
وظيفة قلويدات الكينوليزيدين كمواد دفاعية فى النبات يمكن ملاحظته من مقارنة الترمس الحلو sweet lupin والذى هو خالى من القلويدات ونبات الترمس البرى أو الذى يسمى الترمس المر bitter lupin . حيث وجد أن الترمس الحلو حساس جدا للإصابة بالحشرات وغيرها من الممرضات النباتية. بالإضافة إلى دورها كمواد دفاعية تقوم هذه القلويدات بأدوار أخرى مثل تخزين النيتروجين.

قلويدات الكينوليزيدين لها تأثيرات طبية مثل علاج إرتفاع عدد ضربات القلب ومسكن مركزى للجهاز العصبى وخافض لضغط الدم وخافض للسكر. سمية هذه القلويدات وتأثيرتها الطبية ترجع إلى تثبيطها لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم وتداخلاتها مع مستقبلات النيكوتين المسكارين للأسيتايل كولين. مركب sparteine من نبات *Cytisus scoporius* يستخدم لخفض ضربات القلبَ لكن استخدامه قل جداً وذلك لأنه لوحظ أن المركب يحدث له ميتابولزم

ويسبب السمية لـ 10% من المرضى. عدد قليل من الحشرات يقوم باستخدام قلويدات الكينوليزيدين كمواد دفاعية مثل بعض أنواع المن وفراشة pyralid أو *Uresiphita reveralis*. مركب cytisine والذى يوجد بتركيزات عالية فى نبات *Laburnum anagyroids* هو مضاد قوى لمستقبلات النيكونيتية للأستايل الكولين أكثر من النيكوتين نفسه. وقد إستخدم فى أوروبا للعديد من السنوات للمساعدة للإقلاع عن التدخين. مركب vareniciline وهو مركب تم تحضيره مشابه لمركب cytisine أستخدم للمساعدة للإقلاع عن التدخين. كما أستخدم لتقليل إستهلاك الكحولات بواسطة المرضى.

ك. القلويدات المشتقة من الفينايل الانين Phenylalanine-derived alkaloids

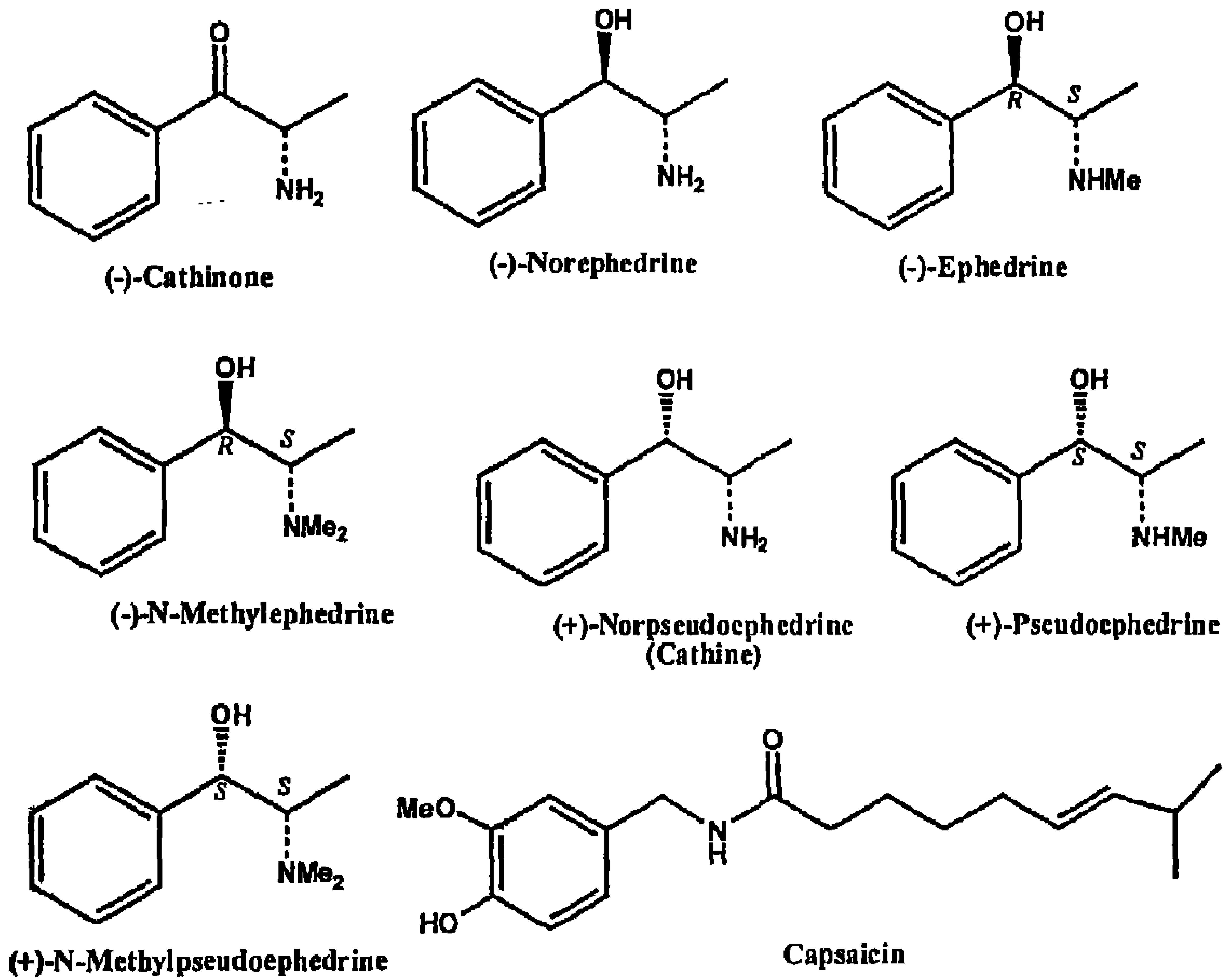
هذه القلويدات لا تحتوى على ذرة نيتروجين فى تركيب حلقى غير متجانس أى تكون ذرة النيتروجين فى مجموعة أمين أو أميد. لذلك تأخذ عدد من الأسماء مثل القلويدات الأمينية alkaloidal amines أو القلويدات الشبيهة بالأمينات alkaloids-like amines أو القلويدات الأولية protoalkaloids. معظمها مشتقات بسيطة لمركب الفينايل إيثيل أمين phenylethylamine . الحمض الأمينى الفينايل ألأنين نادراً ما تشتق منه القلويدات. لكنه فى بعض الحالات يكون مصدر الكربون فى بعض القلويدات حيث يعطى نظم تركيبية مثل C_6C_3 و C_6C_2 و C_6C_1 دون أن يكون مصدر للنيتروجين.



شكل 4-29. التركيب الكيميائى لبعض قلويدات الكينوليزيدين.

مركب ephedrine وهو مركب رئيسى فى أنواع جنس *Ephedra* وهو مركب مهم موسع للشعب الهوائية ويستخدم فى علاج إحتقان الأنف وهو مثال لمركب مشتق من هذا الحمض أو حمض الفينايل ألانين. بالرغم من أن ephedrine يحتوى على نفس الهيكل الكربونى والنيتروجينى لحمض phenylalanine إلا أن الحمض يقدم فقط السبع ذرات كربون أو ما يعرف C_6C_1 . وتتلخص مكانيكية تكوين مركب الإفيدرين والمركبات القريبة منه فى أن حمض الفينايل ألأنين ربما يتحول من حمض السيناميك إلى حمض البنزويك والذى يحدث له إرتباط مع حمض البيروفيك ليكون مركب وسطى عبارة عن diketone والذى يحدث له إضافة مجموعة أمين ليكون -(-) cathinone وهذا المركب يحدث له إختزال ليكون مجموعة من المركبات مثل norephedrine و(norepseudoephedrine (cathine وكذلك يحدث له إضافة ميثايل على الأمين N-methylation ليكون ephedrine و -N methylephedrine وpseudoephedrine و -N

methylpseudoephedrine (شكل 4–30) هذه المركبات الستة الأخيرة توجد فى النباتات من جنس *Ephedra*. كما أن مركب norpseudoephedrine هو أيضا المركب الرئيسى فى نبات القات khat أو *Catha edulis* والذى يمضغ فى بعض البلاد الأفريقية والعربية كمنشط. تنشيط الجهاز العصبى المركزى يرجع معظمه لمركب cathinone (شكل 4–30) هذا المركب الطبيعى مشابه فى تأثيره المركبات المصنعة amphetamine/dexamfetamine.



شكل 4–30. أمثلة للقلويدات المشتقة من الفينايل ألآنين والمعزولة من نباتات مختلفة.

القات Khat أو الشاى الحبشى يتكون من الأوراق الطازجة لنبات *Catha edulis* من عائلة Celastraceae وهى شجرة صغيرة تزرع فى

أثيوبيا وغرب وجنوب افريقيا وفى اليمن. الأوراق تستخدم على نطاق واسع فى بعض الدول العربية والأفريقية حيث تمضع لتأثيرها المنشط. هذا الاستخدام التقليدى يخفف من الإحساس بالجوع والتعب، كما يعطى إحساس بالسعادة. حيث أن المتناول له يصبح أكثر بهجة وكثير الكلام حيث أصبح القات من العادات الإجتماعية. الاستخدام الطويل الأجل منه قد يسبب إرتفاع ضغط الدم والأرق أو حتى الهوس. الأوراق الصغيرة تحتوى على 0.1-0.3 % من قلويد cathinone وهو المركب الرئيسى الذى يسبب تنشيط الجهاز العصبى المركزى.

مركب الأميد capsaicin (شكل 4-30) وهو المكون الذى يسبب الطعم اللاذع فى الفلفل الحار (الشيلى) chilli papper أو *Capscicum annuum* من العائلة الباذنجانية Solanaceae. وبصرف النظر عن أهميته فى الطهى فإنه أيضا يستخدم طبياً لعمل كريمات للتغلب على الالأم الناتجة من إلتهابات الهربس herpes وبعض المستحضرات الأخرى لتخفيف الألام الموضعية. كما أن هناك محاليل رش منه تستخدم لتطبيق القانون والدفاع عن النفس حيث يسبب سعال شديد ودموع وعمى مؤقت وإحساس حارق قوى. التأثير الحريف أو الحراق لمركب capsaicin يرجع إلى تأثيره على مستقبلات الألم ويجعلها أقل حساسية. الجزء الأروماتى من هذا المركب يشتق من الفينايل ألأنين فى حين الجزء الحمضى أصلة بوليكيتيد polyketide .

الإفيدرا *Ephedra*

نبات الإفيدرا أو ما يسمى Ma Huang يعتبر واحد من أقدم الأدوية المعروفة حيث أستخدم بواسطة الصينين منذ حوالى 5000 سنة وهو يتكون من النبات الكامل أو الأجزاء الخضرية لأنواع مختلفة من جنس *Ephedra* من عائلة Ephedraceae والذى يشمل *Ephedra sinica* و *E.*

equisetina وفى الصين و *E. major* و *E. intermedia* و *E. geriadiana* من الهند والباكستان. يوجد ثلاث أزواج من المشابهات الضوئية النشطة من المركبات فى هذه النباتات وهى (-)-ephedrine و -(+) pseudoephedrine و (-)-methylephedrine و -(+) methylpseudoephedrine و (-)-norephedrine و -(+) norepseudoephedrine (شكل 4–30). عادة يمثل مركب -(-) ephedrine من 30 إلى 90% من القلويدات، لكن فى نبات *E. intermedia* فإن تركيز مركب pseudoephedrine يزيد عن ephedrine.

مركب ephedrine يحدث تأثيرات تشبة مركب النورادرينالين noredrenaline وأنه فعال عن طريق الفم وله فترة عمل اطول من النورادرينالين ، وهو أيضا موسع للشعب الهوائية ، كما يستخدم فى علاج الربو، كما يعمل كمضيق للأوعية الدموية فى الأغشية المخاطية مما يجعله فعال فى علاج إحتقان الأنف. مركب pseudoephedrine واسع الاستخدام فى تحضيرات معالجة السعال والبرد وإحتقان الأنف. هذان المركبان يستخدمان على نطاق تجارى ويحضران صناعياً لهذا الغرض. من طرق التخليق التجارى لمركب ephedrine هو بإجراء عملية التخمير للبنزالدهيد بواسطة brewer`s yeast أو *Saccharomyces sp.* توجد تجهيزة عشبية herbal drug تسمى ephedra/Ma Haung تسوق تجارياً تحت اسم herbal ecstasy وتناول هذه التجهيزة يحدث تنشيط للجهاز العصبى المركزى. لكن الكميات الكبيرة منه تسبب الهلوسة وجنون العظمة والهوس. هناك بعض المكملات الغذائية المحتوية على Ma Haun تستخدم لإنقاص الوزن وتحسين القدرة على التحمل، لكن لسوء الإستعمال أصبح إستعمالها محدود وكذلك أوقفت فى عدد من الدول.

المراجع

Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA and Walker L (2003) Ephedra in perspective – a current review. Phytother Res 17, 703–712.

Al-Motarreb A, Baker K and Broadley KJ (2002) Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. Phytother Res 16, 403–413.

Alper KR, Lotsof HS and Kaplan CD (2008) The ibogaine medical subculture. J Ethnopharmacol 115, 9–24.

Aniszewski T (2007). Alkaloids-Secrets Of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications And Ecological Role. Elsevier, Amsterdam.

Appendino G, Minassi A and Daddario N (2005) Hot cuisine as a source of anti-inflammatory drugs. Phytochem Rev 4, 3–10.

Ascherio A , Weisskopf MG , O'Reilly EJ , McCullough ML , Calle EE , Rodriguez C and Thun MJ (2004) Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen . Am J Epidemiol 160: 977-984.

Ashihara H and Crozier A (2001) Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. Trends Plant Sci 6: 407 – 413.

Ashihara H and Suzuki T (2004) Distribution and biosynthesis of caffeine in plants. Front Biosci 9: 1864 – 1876.

Ashihara H, Sano H and Crozier A (2008) Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism,

function and genetic engineering. Phytochemistry 69, 841–856.

Biastoff S and Dräger B (2007) Calystegines. In: Cordell GA (ed) The Alkaloids, vol 64. Academic, New York.

Bieri S, Brachet A, Veuthey J-L and Christen P (2006) Cocaine distribution in wild Erythroxylum species. J Ethnopharmacol 103, 439–447.

Blakemore PR and White JD (2002) Morphine, the Proteus of organic molecules. Chem Commun 1159–1168.

Booth M (1998) Opium: a history . MacMillan , New York.

Briskin DP (2000) Medicinal Plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry andphysiology to human health . Plant Phys 124: 507 – 514.

Bruce-Chwatt LJ (1988) Cinchona and its alkaloids: 350 years . N Y State J Med 88: 318 – 322.

Carrera MRA, Meijler MM and Janda KD (2004) Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. Bioorg Med Chem 12, 5019–5030.

Chen F-E and Huang J (2005) Reserpine: a challenge for total synthesis of natural products. Chem Rev 105, 4671–4706.

Dewick PM (2009) Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311-417.

Du W (2003) Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids. Tetrahedron 59, 8649–8687.

El-Sayed M and Verpoorte R (2007) Catharanthus terpenoid indole alkaloids: biosynthesis and regulation. Phytochem Rev 6, 277–305.

Facchini PJ (2001) Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 52, 29–66.

Felpin F-X and Lebreton J (2004) History, chemistry and biology of alkaloids from Lobelia inflata. Tetrahedron 60, 10127–10153.

Friedman M (2002) Tomato glycoalkaloids: role in the plant and in the diet. J Agric Food Chem 50, 5751–5780.

Friedman M (2006) Potato glycoalkaloids and metabolites: roles in the plant and in the diet. J Agric Food Chem 54, 8655–8681.

Fujii T and Ohba M (1998) The ipecac alkaloids and related bases . In: Cordell GA (ed) The alkaloids, vol 51 . Academic , New York.

Gates M and Tschudi G (1952) The synthesis of morphine. J Am Chem Soc 74: 1109-1110.

Griffin WJ and Lin GD (2000) Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids . Phytochemistry 53: 623 – 637.

Hartmann T (2004) Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects: a case study in chemical ecology. Planta 219, 1–4.

Hartmann T and Ober D (2000) Biosynthesis and metabolism of pyrrolizidine alkaloids in plants and

specialized insect herbivores . Top Curr Chem 209 : 207 – 243.

Hecht SS (2006) Smoking and lung cancer – a new role for an old toxicant? Proc Natl Acad Sci USA 103, 15725–15726.

Herbert RB (2003) The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites. Nat Prod Rep 20, 494–508.

Houghton PJ, Ren Y and Howes MJ (2006) Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. Nat Prod Rep 23, 181–199.

Hsiang YH , Hertzberg R , Hecht S and Liu LF (1985) Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I . J Biol Chem 260 : 14873 – 14878.

Humphrey AJ and O'Hagan D (2001) Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved. Nat Prod Rep 18, 494–502.

Kaufman TS and R´uveda EA (2005) The quest for quinine: those who won the battles and those who won the war. Angew Chem Int Ed 44, 854–885.

Klein RM (1987) The green world: an introduction to plants and people. HarperCollins , New York.

Korpan YI, Nazarenko IV, Skryshevskaya IV, Martelet C, Jaffrezic-Renault N and El'skaya AV (2004) Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? Trends Biotechnol 22, 147–151.

Leete E (1964) Biosynthesis of the hemlock alkaloids. The incorporation of acetate-1-C 14 into coniine and conhydrine . J Am Chem Soc 86 : 2509 – 2513.

Li H-J, Jiang Y and Li P (2006) Chemistry, bioactivity and geographical diversity of steroidal alkaloids from the Liliaceae family. Nat Prod Rep 23, 735–752.

Lorence A and Nessler CL (2004) Molecules of interest. Camptothecin, over four decades of surprising findings. Phytochemistry 65, 2735–2749.

Montllor CB , Bernays EA and Barbehenn RV (1990) . Importance of quinolizidine alkaloids in the relationship between larvae of Uresiphita reversalis (Lepidoptera: Pyralidae), and a host plant Cytisus monspessulanus . J Chem Ecol 16 : 1853 – 1865.

Noble RL (1990) The discovery of the Vinca alkaloids-chemotherapeutic agents against cancer. Biochem Cell Biol 68 : 1344 – 1351.

Nugroho LH and Verpoorte R (2002) Secondary metabolism in tobacco. Plant Cell Tiss Org Cult 68, 105–125.

O'Connor SE and Maresh JJ (2006) Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. Nat Prod Rep 23, 532–547.

O'Connor SE and Maresh JJ (2006) Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. Nat Prod Rep 23 : 532 – 547.

Philippe G and Angenot L (2005) Recent developments in the field of arrow and dart poisons. J Ethnopharmacol 100, 85–91.

Reynolds T (2005) Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. Phytochemistry 66 : 1399 – 1406.

Rivier L (1981) Analysis of alkaloids in leaves of cultivated Erthroxylum and characterization of alkaline substances used during coca chewing . J Ethnopharmacol 3 : 313 – 335.

Röder E (1995) Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids . Pharmazie 50 : 83 – 98.

Schiff PL (2002) Opium and its alkaloids. Am J Pharm Educ 66, 186–194.

Scott IM, Jensen HR, Philog`ene BJR and Arnason JT (2008) A review of Piper spp. (Piperaceae) phytochemistry, insecticidal activity and mode of action. Phytochem Rev 7, 65–75.

Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) Plant-derived Natrual Products: Synhesis, function And Applications, Springer Science + Business Media, LLC, New York, pp. 3-17.

St¨ockigt J, Panjikar S, Ruppert M, Barleben L, Ma X, Loris E and Hill M (2007) The molecular architecture of major enzymes from ajmaline biosynthetic pathway. Phytochem Rev 6, 15–34.

Sullivan DJ Jr, Gluzman IY , Russell D G and Goldberg DE (1996) On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action . Proc Natl Acad Sci USA 93 : 11865 – 11870.

Thomas CJ, Rahier NJ and Hecht SM (2004) Camptothecin: current perspectives. Bioorg Med Chem 12, 1585–1604.

Unver N (2007) New skeletons and new concepts in Amaryllidaceae alkaloids. Phytochem Rev 6, 125–135.

Van der Heijden R, Jacobs DI, Snoeijer W, Hallard D and Verpoorte R (2004) The Catharanthus alkaloids: pharmacognosy and biotechnology. Curr Med Chem 11, 607–628.

Wall ME , Wani MC , Cook CE , Palmer KH , McPhail AT , Sim GA (1966) Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from Camptotheca acuminata . J Am Chem Soc 88 : 3888 – 3890.

Wiesner J, Ortmann R, Jomaa H and Schlitzer M (2003) New antimalarial drugs. Angew Chem Int Ed 42, 5274–5293.

Wink M , Witte L (1983) Evidence for a wide-spread occurrence of the genes of quinolizidine alkaloid biosynthesis . FEBS Lett 159 : 196 – 200.

Zenk MH , Jünger M (2007) Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds . Phytochemistry 68 : 2757 – 2772.

Zenk MH and Juenger M (2007) Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. Phytochemistry 68, 2757–2772.

Zrenner R, Stitt M and Sonnewald U (2006) Pyrimidine and purine biosynthesis and degradation in plants. Annu Rev Plant Biol 57, 805–836.

الباب الخامس

البوليكيتيدات Polyketides

1. مقدمة

تخلق البوليكيتيدات من وحدة تحتوى على ذرتين من الكربون والتى تشتق من مجموعة الأسيتيت النشطة فى صورة أسيتايل كو إنزيم أ acetyl co A و مالونيل كو إنزيم أ malonyl co A. حيث يتكون المركب الوسطى النشط poly-β-keto والذى يحدث له تحلق cyclization إلى حلقة أروماتية سداسية أو حلقة 2-بيرون 2-pyrone. العديد من البوليكيتيدات عبارة عن مركبات فينولية مثل مجموعة الفينيل بروبانويدات phenylpropanoids لكن المجموعتين يمكن تمييزهما عن طريق نظام الإستبدال على الحلقة الأروماتية. حيث تحتوى البوليكيتيدات المجاميع الفعالة المحتوية على الأكسجين على الكربون المتبادل أى فى الوضع ميتا *meta* position ، أما فى الفينولات المشتقة من phenylpropanoids فإنه يكون نظام الأكسدة على الوضع أورثو أو ما يعرف *ortho* oxygenation pattern. العديد من البوليكيتيدات تتحد مع وحدات السكر وتكون جليكوسيدات ويمكن أن تحمل مجاميع الأسيتايل على وحدات السكر.

البوليكيتيدات الموجودة فى النبات لا تخلق فى الغالب من وحدات الأسيتيت فقط. لكن يحدث أثناء التخليق إتصال ببعض المركبات البادئة precursors للتربينات terpenoids و الفينايل بروبانيد phenylpropanoids مع مجاميع الأسيتيت. كما يحدث أيضا أن يكون جزء من المركبات المتكونة مشتق من الأحماض الأمينية أو الأحماض الدهنية. هذا النظام التخليقى المختلط ينتج عنه عدد وفير من المركبات المتنوعة. فمثلاً نجد

أن هناك ما يعرف القلويدات البوليكيتيدية polyketide alkaloids والذى تتكون عندما تتحد بعض البوادىء التى تحتوى النيتروجين مع هيكل البوليكيتيدات. وتقسم البوليكيتيدات إلى عدد من المجاميع على حسب طريقة التخليق.

2. النافثوكينون Naphthoquinones

مركبات النافثوكينون هى مجموعة من المركبات الطبيعية المنتشرة فى الطبيعة والموجودة فى النباتات والفطريات والأشنات والطحالب. من أهم العائلات النباتية التى تحتوى هذه المركبات Avicenniaceae وBignoniaceae وBoraginaceae و Droseraceae وEbenaceae وTuglandaceae وNepethaceae وPulmbagnaceae . كما توجد هذه المركبات فى الأكتينوميسيتات actinomycetes مثل *Sterptomyces* والفطريات مثل الفيوزاريوم *Fusarium* و*Marasmius* والفيرتيسلليم *Verticillium* ، وفى الأشنات والطحالب.

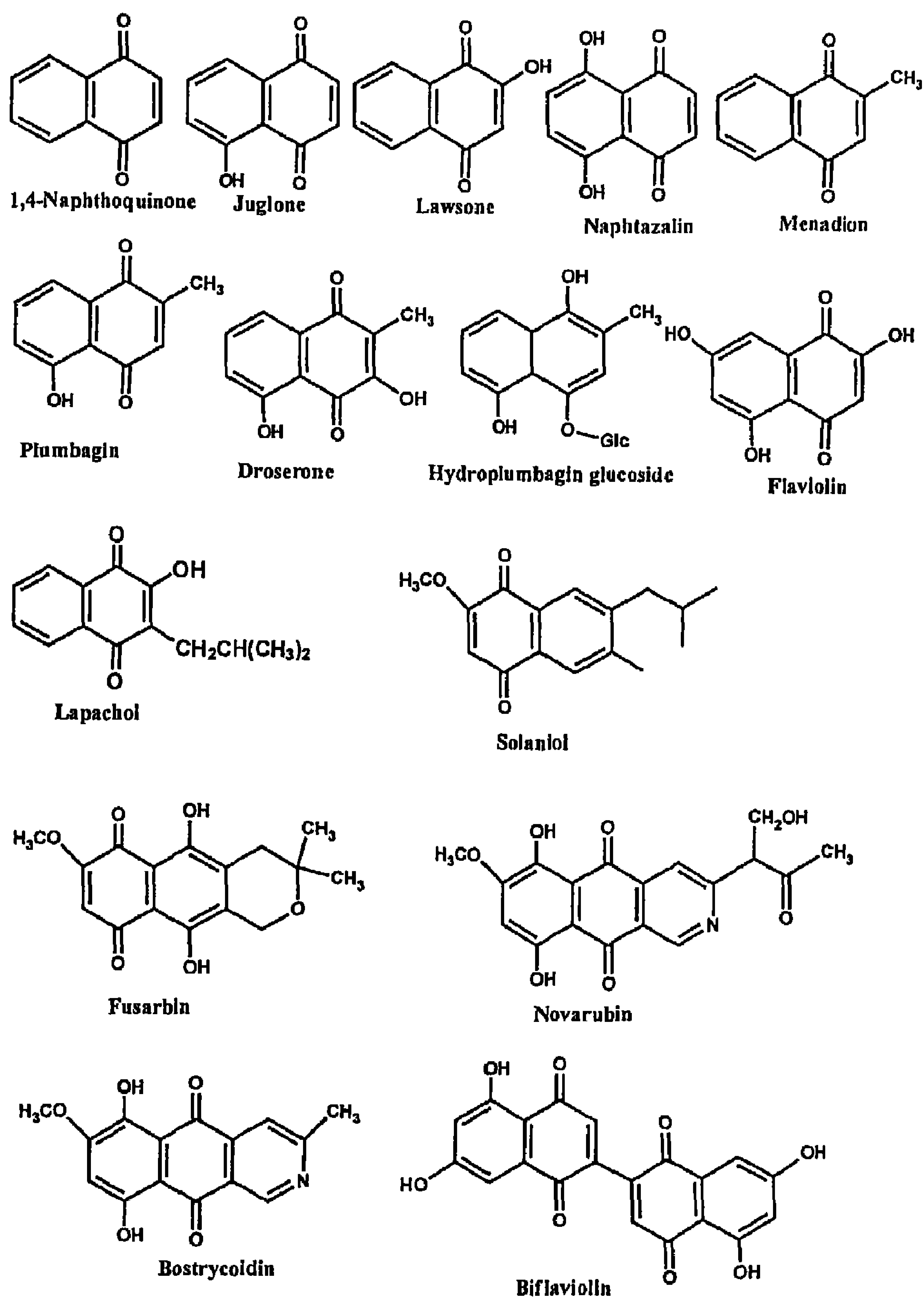
تخلق مركبات النافثوكينون من 6 وحدات من الأسيتيت وتفقد واحدة من ذرات الكربون أثناء عمليات التخليق لذلك ينتج هيكل كربونى يحتوى على 11 ذرة كربون فى صورة حلقتين سداسيتين two six-membered rings . وتوجد هذه المركبات فى النباتات فى صورة النافثوكينون أو الصورة المختزلة منها naphthohydroquinones وفى صورة جليكوسيدات ، كما توجد فى صورة مونومرات monomers أو فى صورة دايمرات dimers أو فى صورة ترايمرات trimmers. وتخلق مركبات النافثوكينون فى النبات من أكثر من مسار تخليقى وهى:

1. Acetate and nalonate pathway (plumbagin)

2. Shikimate/succinyl CoA combined pathway (lawsone)
3. Shikimate/mevalonate pathway (alkannin)

توجد مركبات النافثوكينون فى صور عديدة وقد تكون فى صورة 1,4-naphthoquinones أو فى صورة 1,2-naphthoquinones ومن أكثر المركبات التى تتبع هذه المجموعة شيوعاً juglone و lawsone و plumbagin وlapachol ويوضح شكل 5-1 التركيب الكيميائى لهذه المركبات ومركبات أخرى تتبع هذه المجموعة.

لمركبات النافثوكينون العديد من الأدوار الفسيولوجية فعلى سبيل المثال ubiquinone و plastoquinone وفيتامينات K هى مركبات ذات وظائف بيوكيميائية هامة. وغالباً ما تكون مركبات النافثوكينون ملونة لذلك فهى تعطى الألوان الصفراء والبنية للنباتات لذا فهى هامة فى صناعات الصبغات. كما أن لهذه المركبات العديد من النشاطات البيولوجية مثل النشاط المضاد للفطريات مثل مركب shikonin ومشتقاته والنشاط المضاد للبكتيريا مثل مركبات juglone و plumbagin و lawsone والمضاد للطفيليات، وكذلك التأثير السام للحشرات والتأثير المنظم للنمو ليرقات الحشرات، كما أن لها تأثير سام على الأحياء المائية والأسماك. كما لبعض مركبات هذه المجموعة تأثيرات على إنبات ونمو النباتات أى لها تأثيرات أليلوباثية allelopathic effects. ومن أهم المركبات التى تحدث هذا التأثير مركب juglone حيث وجد أن هذا المركب يمكن أن يتحرر فى التربة من تحلل بقايا النباتات التى تحتوى عليه ويسبب السمية النباتية للبناتات الأخرى. كما ثبت للعديد من مركبات النافثوكينون تأثير مثبط لنمو النباتات. ويحدث juglone تأثيره على النباتات عن طريق خفض نشاط انزيم ^{1}H-ATPase وتثبيط نقل الإلكترونات فى



شكل 5-1. التركيب الكيميائى لبعض مركبات النافثوكينون ذات الفاعلية البيولوجية.

الميتوكوندريا والكلوروبلاست وتقليل أو خفض التمثيل الضوئى وتقليل إمتصاص الماء بواسطة الجذور.

بعض مركبات النافثوكينون مثل plumbagin و lapachol و diospyrin لها تأثير على نمو الخلايا بما فى ذلك الخلايا السرطانية وعليه فهى مركبات مضادة للسرطان، كما أن للعديد من مشابهات مركبات النافثوكينون المخلقة صناعياً تأثيرات مضادة للسرطان ممتازة. العديد من النباتات التى تحتوى مركبات النافثوكينون واسعة الاستخدام فى الطب التقليدى أو الطب الشعبى مثل قلف ساق نبات *Kigelia pinata* يستخدم فى نيجيريا كمضاد للميكروبات ومضاد للسرطان و مضاد للطفيليات. كما أن قلف وخشب نباتات *Tabebuia avellanedae* و *T. pentaphylla* و *T. orchraceae* شائعة الاستخدام فى الطب الشعبى فى أمريكا اللاتينية ضد السرطان والإلتهابات. قلف جذور نبات *Stereospermum kunthianum* يستخدم بواسطة القبائل فى أوغندا لعلاج الحمى.

هذه التاثيرات البيولوجية ترجع إلى قدرة النافثوكينون على تثبيط نقل الإلكترونات electron transport وكمانع للإزدواج فى عملية الأكسدة الفوسفورية uncouplers of oxidative phosphorylation وكذلك هى مواد لها القدرة على إحداث عملية الألكلة bioreactive alkylating agents كما أن لها قدرة على إنتاج الشقوق الأكسجينية النشطة reactive oxygenated radicals.

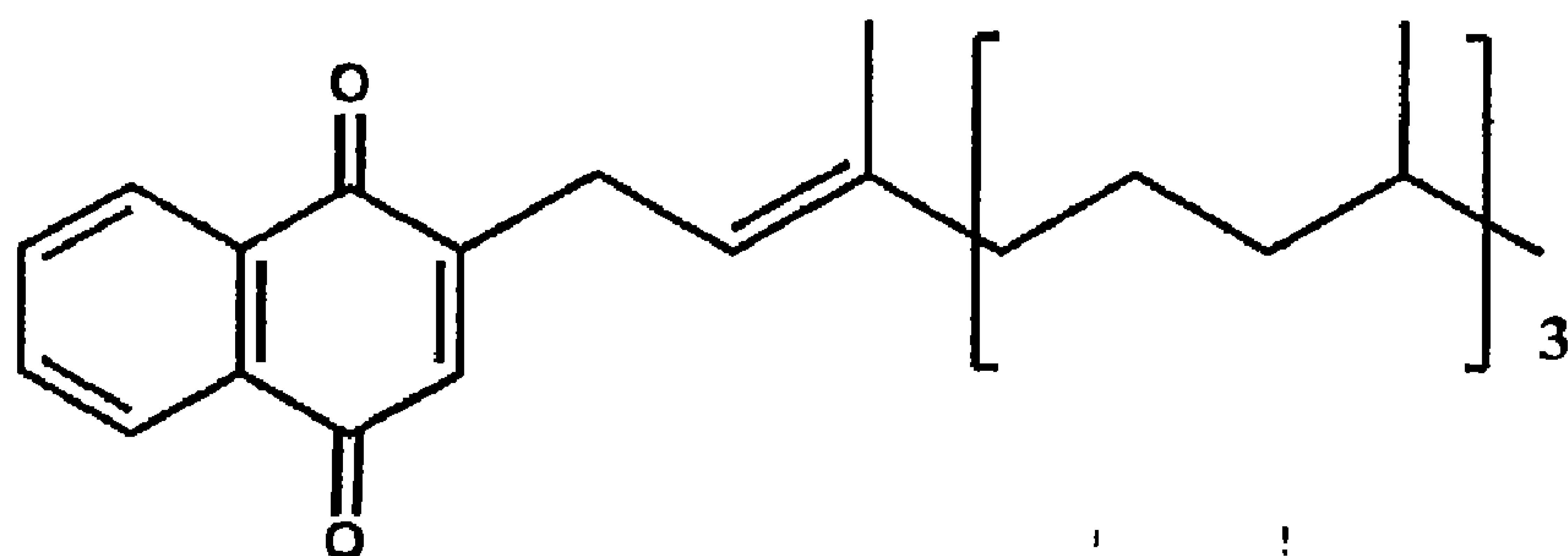
مجموعة فيتامينات K

فيتامينات K مجموعة من المركبات القابلة للذوبان فى الدهن والتى تتكون من الهيكل 2-methy-1,4-naphthoquinone مع وجود إستبدال

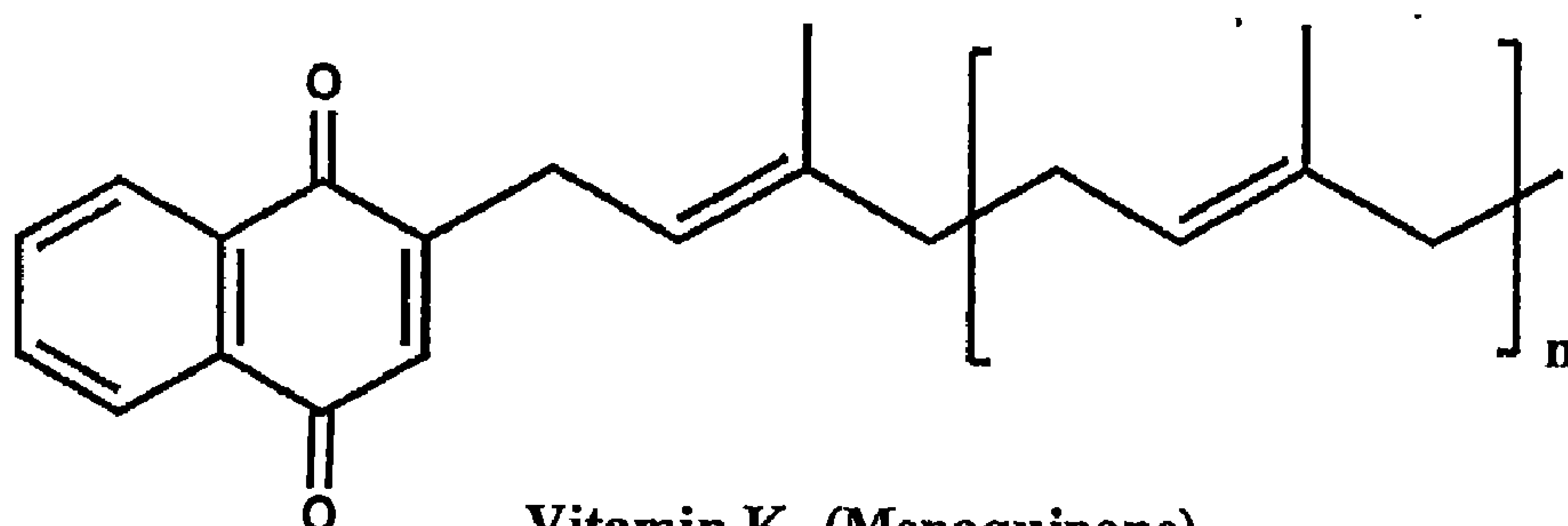
على ذرة الكربون 3 بسلسلة جانبية هيدروكربونية. تخلق هذه المركبات فى النبات ويسمى phylloquinone أو فيتامين K1 وتكون السلسلة الجانبية هى phytyl وتحتوى على 20 ذرة كربون. أو تخلق بواسطة البكتيريا ويسمى menaquinone وتكون السلسلة الجانبية مضاعفات لوحدة البرينايل prenyl unit (3-methyl-but-2-en-yl) كما هو موضح فى شكل 5-2. فيتامين K هام جداً كعامل مساعد لعملية إضافة الكربوكسيل إلى الجلوتاميت وتحوله إلى γ-carboxyglutamate وهذه العملية أى إضافة الكربوكسيل إلى الجلوتاميت فى البروتينات هى المسئولة عن تجلط الدم وتكوين العظام والأوعية الدموية.

3.الأنثراكينون Anthraquinones

الأنثراكينون هى مجموعة من المركبات القريبة تركيبياً من مركبات النافثوكينيون والتى تشتق من ثمان وحدات أسيتيت وتتكون من ثلاث حلقات سداسية three six-membered rings. واحدة من ذرات الكربون الستة عشر تفقد بواسطة إزالة الكربوكسيل decarboxylation. مركبات الأنثرون anthrones هى الصورة المختزلة من مركبات الأنثراكينون، وعند إتحاد جزيئين من anthrones أو حدوث تكثيف لجزيئين يتكون dianthrones. هذه الثلاث مجموعات المشتقة من الأسيتيت تحتوى على مجموعتين من الهيدروكسيل على ذرة الكربون 1 وذرة الكربون 8 . مجموعة الهيدروكيسل الثالثة يمكن أن تكون على ذرة الكربون 3. هذه المركبات ترتبط بالسكر وخاصة الجلوكوز. وجود مجموعة الكربونيل بالتبادل مع الأرايل aryl ينتج عنه مجموعة مكسبة للون قوية strong chromophore وعليه فإن الأنثراكينون لها ألوان صفراء وبرتقالية وحمراء.



Vitamin K_1 (Phylloquinone)



Vitamin K_2 (Menaquinone)
n = 1-13

شكل 5-2. التركيب الكيميائى لمجموعة فيتامينات K.

توجد مركبات الأنثراكينون فى عدد من العائلات النباتية غير المرتبطة تقسيمياً مثل العائلة البقولية Fabaceae فى جنس *Cassia* وعائلة Rhamnaceae مثل جنس *Rhamnus* وعائلة Polygonaceae مثل *Rheum* وعائلة Asphodelaceae مثل جنس *Aloe*. مركبات الأنثراكينون لها تأثير مضاد للبكتيريا والفطريات وهذا يرجح أن لها دوراً كمركبات دفاعية فى النبات.

النباتات المحتوية على الأنثراكينون تستخدم كملينات laxatives فى حالات الإمساك المعتادة، فعند تناول مركبات الأنثراكينون وdianthrones فإن هذه المركبات تتحول إلى مركبات arthrones بواسطة البكتيريا فى الأمعاء الغليظة وهى مركبات نشطة أو فعالة بيولوجياً، حيث يحفز حركة

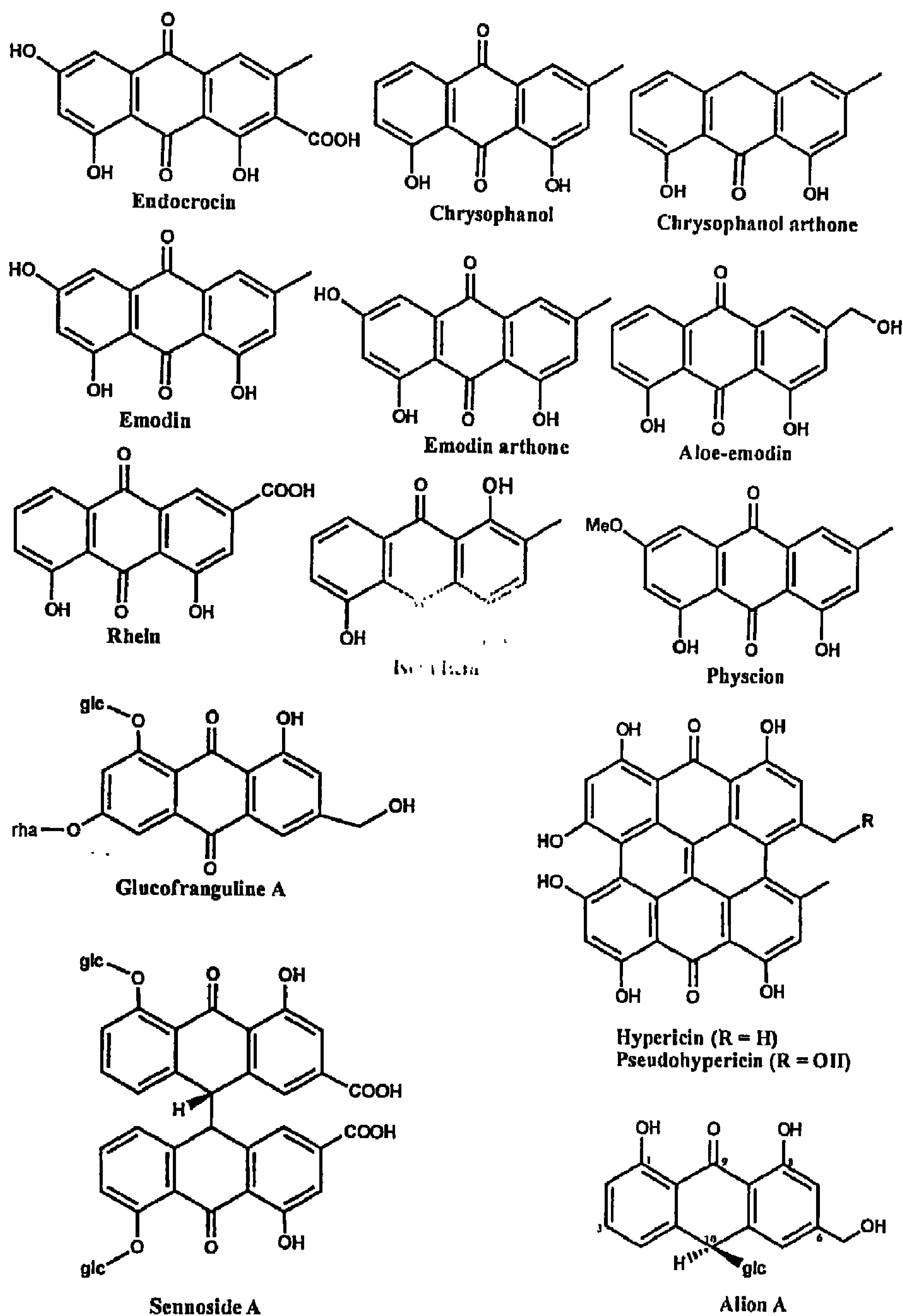
الأمعاء الغليظة ويزيد من إفراز الماء والإليكتروليتات فى تجويف الأمعاء. كثرة استخدام هذه المركبات كملينات قد يودى إلى الجفاف ونقص العناصر بالجسم. مركب emodin أثبت أن له تأثير طفرى أو محدث للطفرات mutagenic effect. لكن حديثاً بعض الدراسات أقترحت أن له تأثيراً مضاداً للسرطان حيث انه يسبب الموت المبرمج للخلايا apoptosis ويثبط دورة الخلية والأوعية الدموية. مركبى hypericin و pseudohypericin تتبع مركبات naphthodianthrones والتى توجد فى نبات حشيشة سانت جونس أو حشيشة القلب St John's wort أو *Hypericum prefortum* من عائلة Clusiaceace . هذه المركبات ذات اللون الأحمر الداكن تتراكم بالغدد فى أطراف الأوراق والبتلات. وكان يعتقد لمدة طويلة أنها المسئولة عن التأثير المضاد للإكتئاب لهذا النبات، لكن حديثاً أتضح أن المركبات المسئولة عن التأثيرات الفارماكولوجية لهذا النبات هى hyperforin و adhyperforin. وشكل 5-3 يوضح التركيب الكيميائى لمجموعة من المركبات التى تتبع هذه المجموعة. وفى ما يلى نوضح أمثلة لبعض النباتات ذات الأهمية الطبية والتى تحتوى على مركبات الأنثراكينون.

السنا Senna

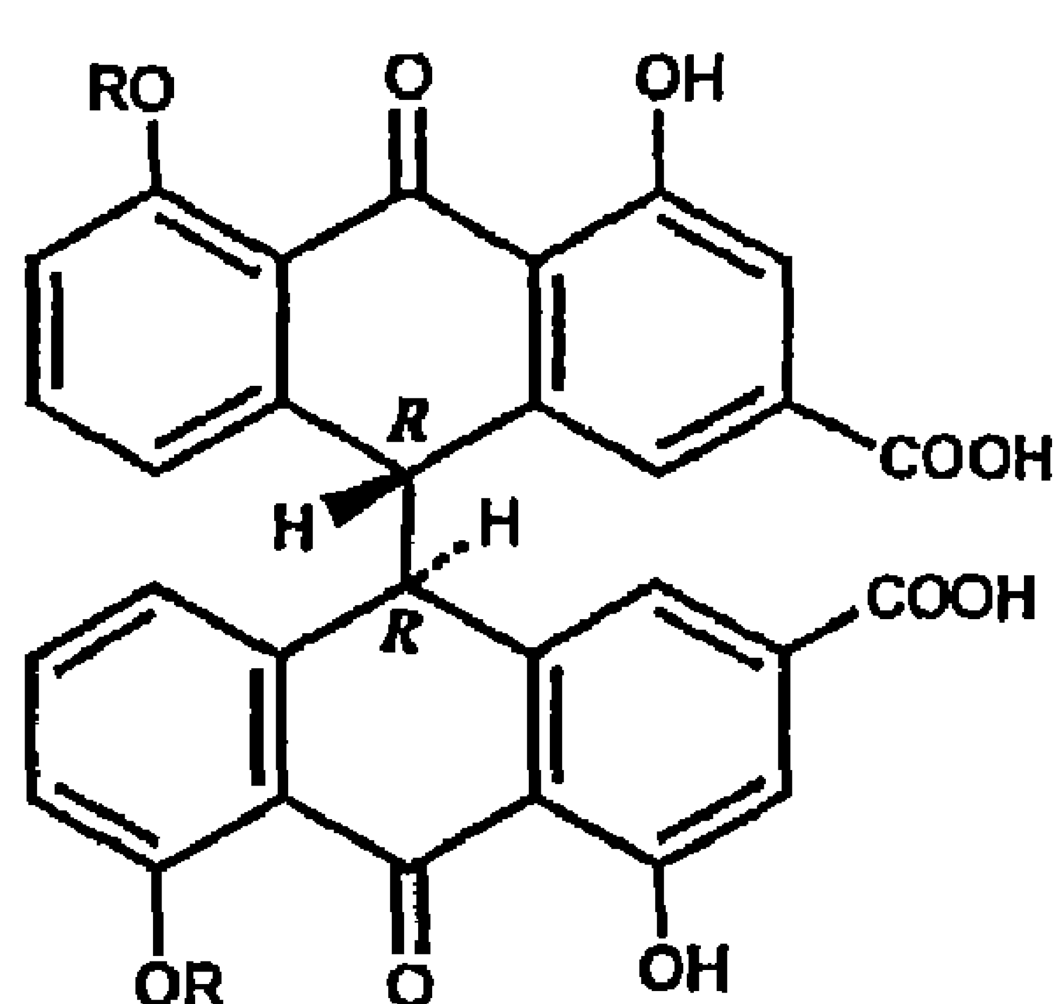
هو عبارة عن أوراق وثمار نبات *Cassia angustifolia* وأحياناً يطلق عليه *Cassia senna* أو *Cassia acutifolia* وهو عبارة عن شجيرة صغيرة، يزرع *Cassia angustifolia* فى باكستان والهند فى حين ينمو نبات *Cassia senna* وينتج من السودان وغالباً ما ينمو برياً. لا توجد فروق كيماوية بين الأوراق والقرون لهذا النبات. المركبات الفعالة فى اوراق وثمار نبات السنا هى عبارة عن dianthrone glycosides حيث يوجد المركبين sennosides A و sennosides B وهى مركبات جليكوسيدية di-*O*-

glucosides هذه المركبات عند تحللها في وجود الحامض تعطى مركبات sennidins A و sennidins B كما توجد مركبات sennosides C و sennosides D بتركيزات أقل (شكل 5-4)، كما توجد مركبات أنثراكينون جليكوسيدات أخرى فى النبات.

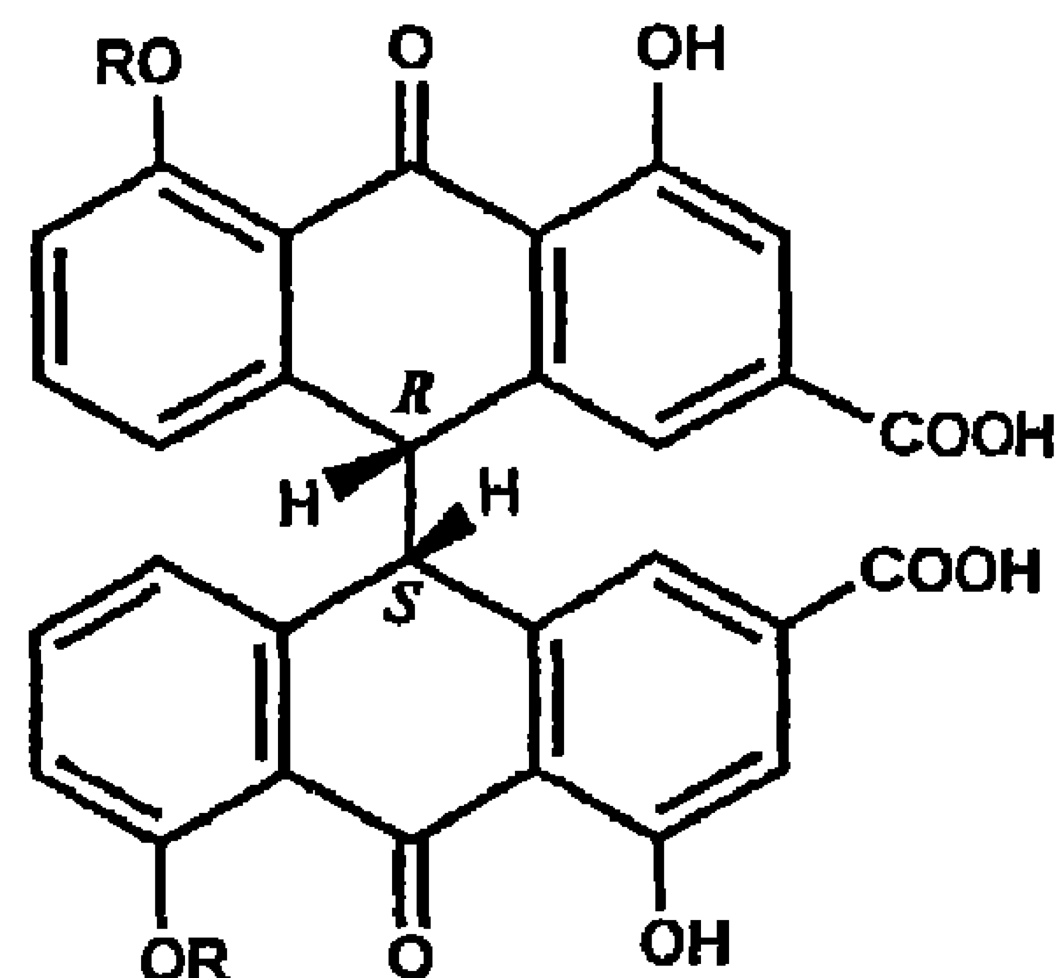
نبات السنا الذى يستخدم طبيياً يجب أن تحتوى فى حدود 2% من مركبات dianthrone glycosides ، ونبات السنا ملين يعمل على جدار الأمعاء الغليظة ويؤدى إلى زيادة حركة الأمعاء. بعد تناول النبات عن طريق الفم فإن مركبات sennosides تتحول إلى rhein anthrones والتى لها تأثير مسهل (مسبب للإسهال) قوى. الجزء الجليكوسيدى هام جداً للذوبان فى الماء و الوصول إلى موضع التأثير، بالرغم من أن الجزء غير الجليكوسيدى هو المسئول عن التأثير الملين أو المسهل. هذا الجزء غير الجليكوسيدى يرتبط بعد ذلك ويخرج عن طريق البول ولا يصل إلى القولون. السنا هو عقار ملين أو مسهل يستخدم فى حالات الإمساك العادى (المزمن) أو الإمساك العارض وهو واسع الاستخدام.



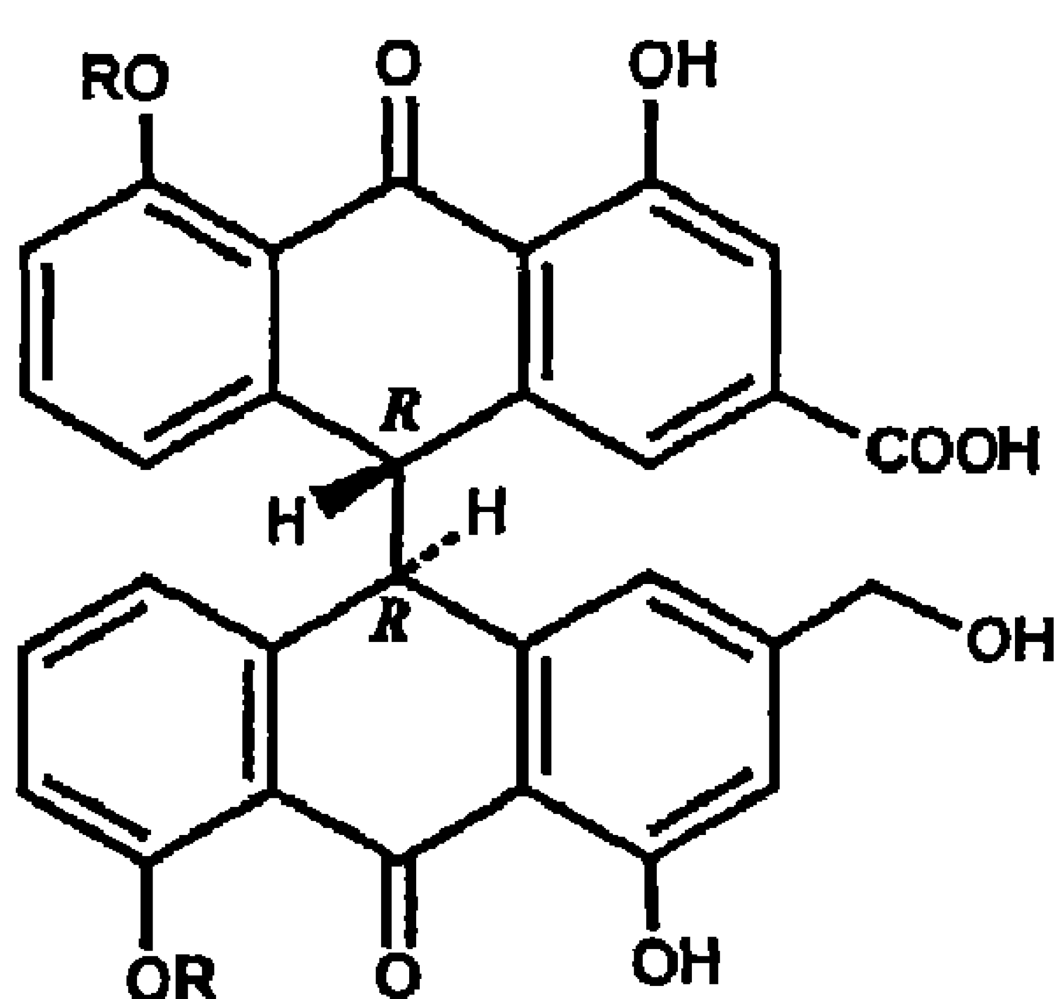
شكل5-3. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الأنثراكينون من تحت مجموعات مختلفة.



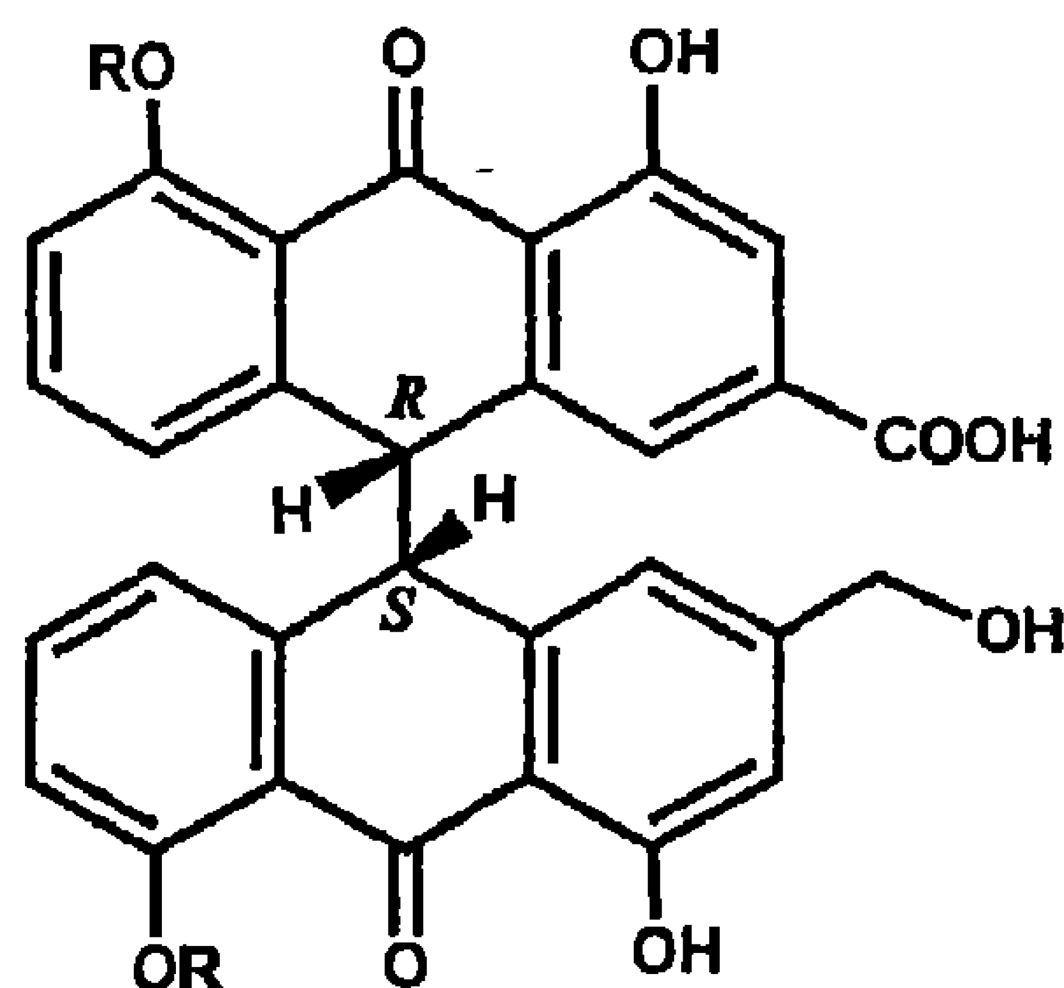
Sennoside A R = Glc
Sennidin A R = H



Sennoside B R = Glc
Sennidin B R = H



Sennoside C R = Glc
Sennidin C R = H



Sennoside D R = Glc
Sennidin D R = H

شكل 5-4. مركبات الأنثراكينون الفعالة فى نبات السنا *Cassia angustifolia*.

حشيشة سانت جونس St John`s wort

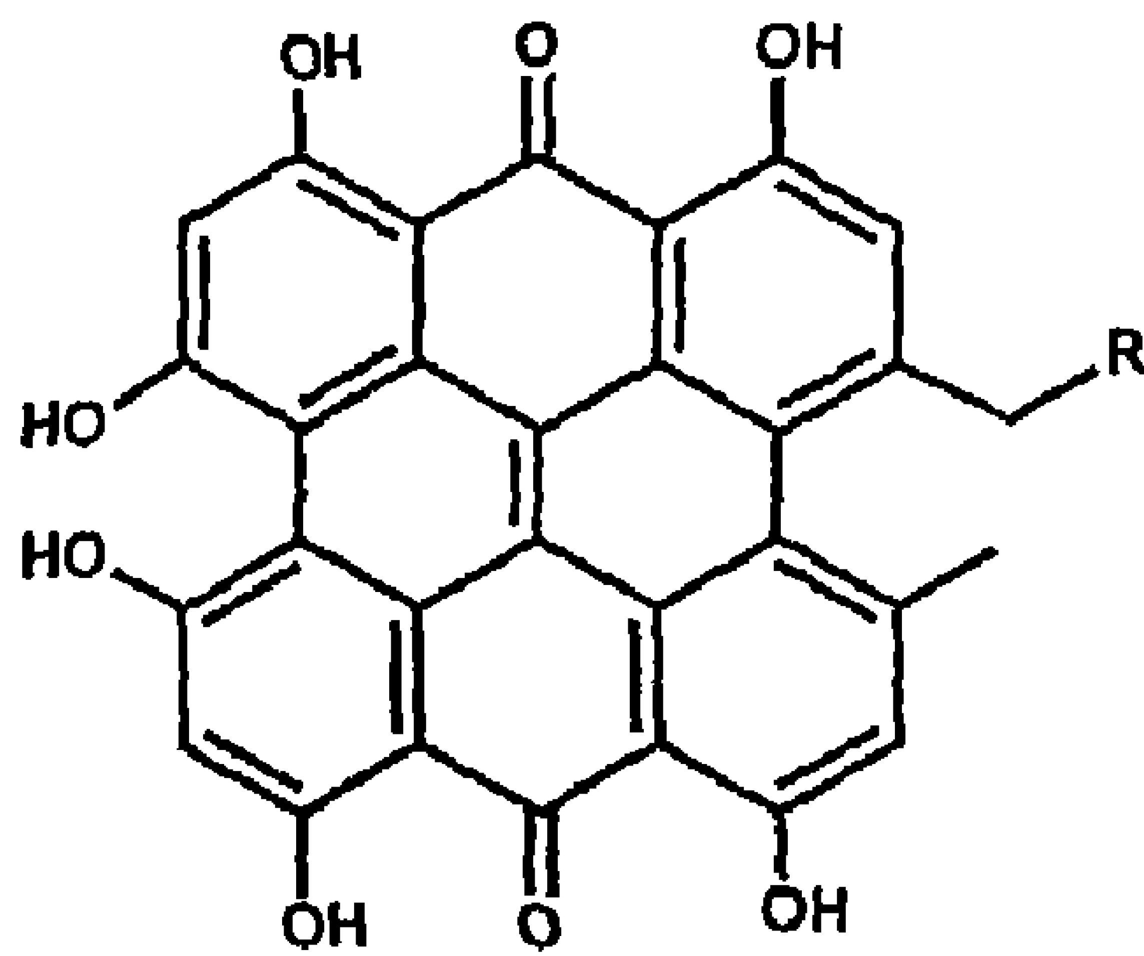
القمم الزهرية المجففة لحشيشة سانت جونس أو *Hypericum preforatum* من عائلة Guttiferae يستخدم لسنوات عديدة فى الطب الشعبى أو العلاج بالأعشاب. مستخلص زيت الثمار لهذا النبات يستخدم

كمطهر ومساعد على إلتئام الجروح. هذا النبات يستخدم هذه الأيام بكثرة لعلاج الإكتئاب، والذى يقال إن له فاعلية تكافىء المركبات المعروفة تجارياً لعلاج الإكتئاب مثل Fluoxetine مع تأثيرات جانبية طفيفة. على الرغم من أن هذا النبات فعال جداً فى علاج الإكتئاب الخفيف والمتوسط وتحسين المزاج إلا إنه لا يجب تناوله فى نفس الوقت مع أدوية علاج الإكتئاب الأخرى لتجنب الأضرار الجانبية الخطيرة. هذا النبات هو حشيشة معمرة ولها العديد من الأزهار الصفراء المميزة للنبات، وهو منتشر فى أوروبا حيث يعتبر كحشيشة كما أنه يتواجد فى أمريكا الشمالية وقمة النبات والتى تشمل الأزهار فى مراحل مختلفة والتى تحتوى على كميات جيدة من المركبات الفعالة يتم حصادها فى نهاية الصيف.

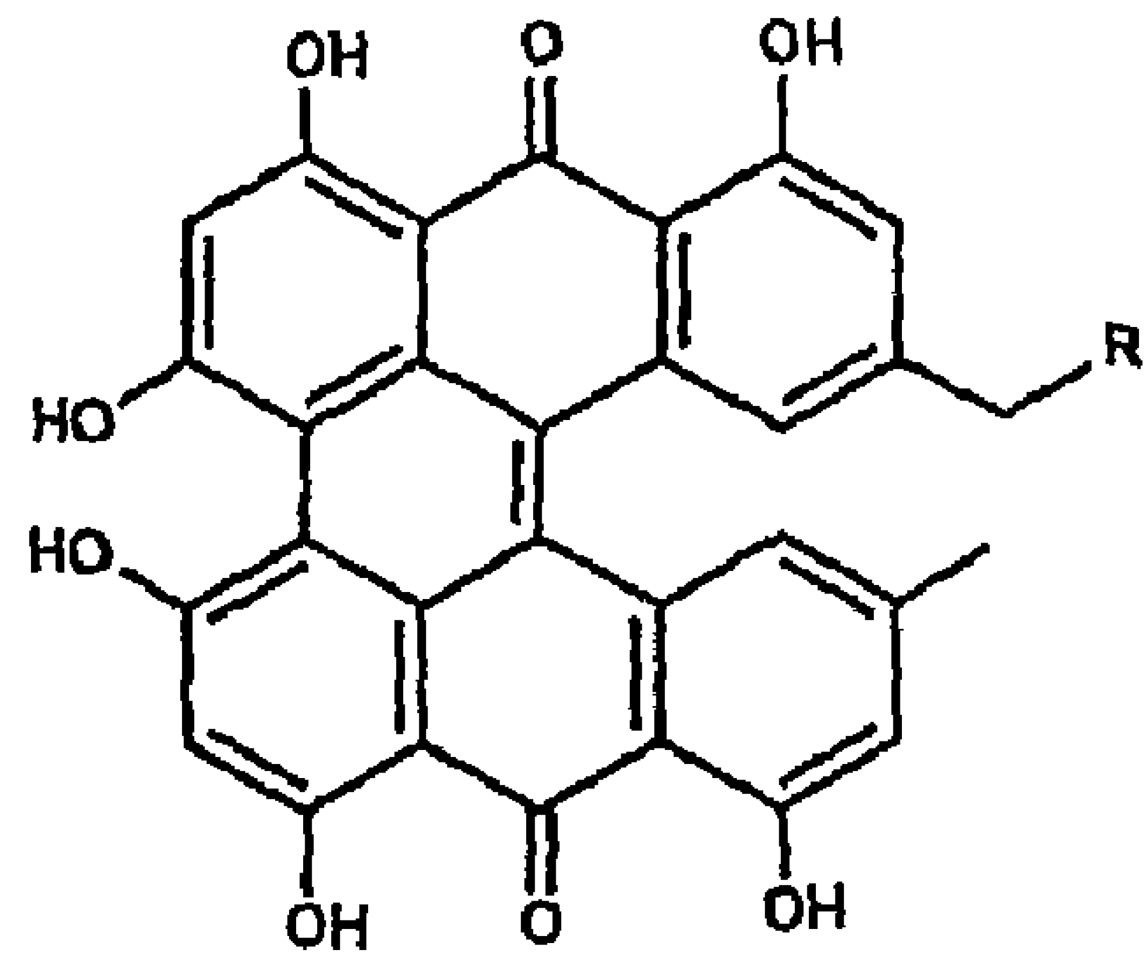
النبات الجاف يحتوى على كميات من المركبات الفينولية منها 4-5 % فلافونيدات بالرغم من أن التاثير المضاد للإكتئاب يرجع إلى مركبات naphthodianthrones مثل مركب hypericin (0.1%) ومركب pseudohypericin (0.2%) ومركب hyperforin (شكل 5-5) والنبات الطازج يحتوى أيضا على كميات من مركبات protohypericin وprotopseudohypericin والتى تتحول إلى hypericin و pseudohypericinأثناء عمليات التجفيف بواسطة الضوء المرئى. مركب hyperforin هو مركب أساسى محب للدهن يوجد فى الأوراق والأزهار (2-3%) والذى يعتقد الأن أنه المسئول الرئيسى عن الخصائص المعالجة للإكتئاب للنبات وكذلك التأثير المضاد للبكتيريا لزيت النبات. المستخلص المائى الإيثانولى القياسى الذى يستخدم طبياً يحتوى على 0.15% من مركب hypericin و5% من مركب hyperforin .

مركب hypericin له تأثير مضاد للفطريات قوى وربما ذلك يحتاج للضوء وهو ألأن تحت الإختبار ضد فيروس نقص المناعة HIV وفيروس الكبد الوبائى C ويرجع تأثيره على الفطريات لتثبيط protein kinases .
مركبات hypericin وpseudohypericin تعتبر المحسسات photosensitizers التى تحفز التفاعلات الكيميائية الضوئية. هذان المركبان مسئولان عن ظاهرة الجلود المضيئة photodermatosis والتى تظهر فى الأبقار التى ترعى نباتات *Hypericum* . المرضى اللذين يتناولون عقار سانت جونس يجب أن يحذروا من التعرض الطويل لضوء الشمس.

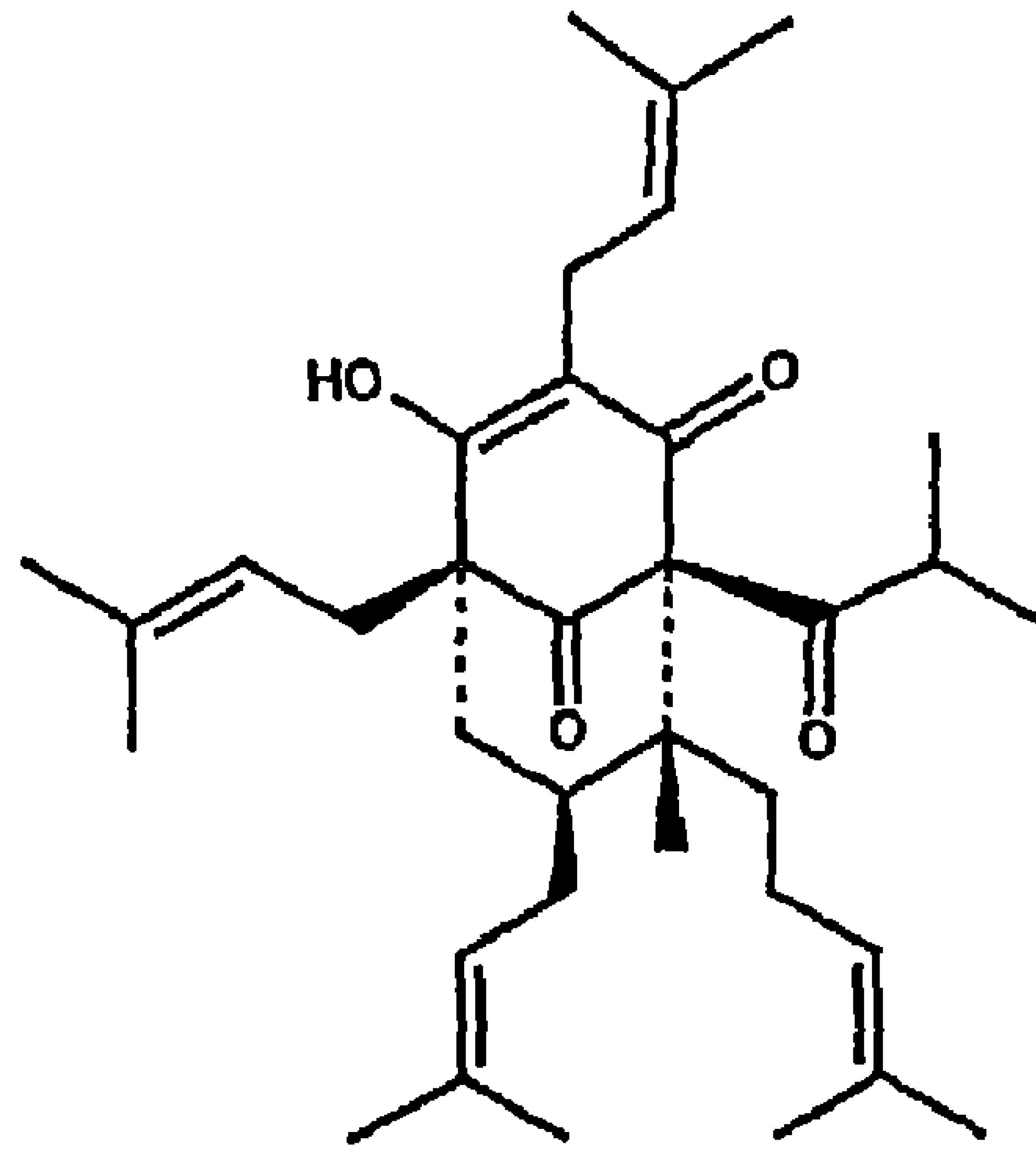
كما يوجد بعض النباتات الأخرى ذات الأهمية الطبية التى تحتوى مركبات الإنثراكينون أو مشتقاتها مثل نبات *Rhamnus purshianus* والذى يستخدم قلف ساقه فى علاج الإمساك كما فى حالة نبات السنا ويحتوى هذا النبات على بعض المواد الفعالة الأساسية مثل cascarosides A و cascarosides B وcascarosides C و cascarosides D (شكل 5-6)، وكذلك يحتوى على مركبات emodin وaloe-emodin وchrysophanol ، وكذلك جليكوسيدات هذه المركبات. نبات Rhubrab أو *Rheum palmatam* وهو نبات يستخدم طبياً من 2700 سنة قبل الميلاد وما زال يستخدم طبياً حتى ألأن والجزء المستخدم هو الريزومات. ومن المركبات الفعالة الموجودة فى هذا النبات emodin وaloe-emodin وchrysophanol و physcion وجليكوسيدات هذه المركبات، وكذلك مركب rhein و glucorhein ومركبات palmidin A و palmidin B (شكل 5–6). يستخدم هذا النبات فى علاج الإسهال على الجرعات المنخفضة وفى علاج الإمساك على الجرعات العالية، كما يستخدم لتحسين الهضم وفاتح للشهية وزيادة إفرازات سوائل الهضم أو لعلاج ما يعرف bitter stomachic.



Hypericin (R = H)
Pseudohypericin (R = OH)



protohypericin (R = H)
Protopseudohypericin (R = OH)



Hyperforin

شكل 5-5. مركبات الإنثراكينون الفعالة فى حشيشة سانت جونس St John`s wort.

نبات الصبار أو *Aloe* والمادة المستخدمة طبياً هى السوائل التى تخرج من أوراق جنس الصبار، حيث غالباً ما تركز هذه العصارة وتجفف ومن النباتات المشهورة فى ذلك *Aloe ferox* و *Aloe barbadensis* والناتج بعد التركيز والتجفيف يكون مادة صلبة بنية داكنة او خضراء بنية تشبة الكتل الزجاجية وشبه منفذة ولها رائحة الصبار القوية. ومن المكونات الرئيسية فى

الصبار الجليكوسيدات مثل (alion) barbalion و isobarbaloin و aloinoside A و aloinoside B وaloe-emodin و anthranol و chrysophanic acid (شكل 5-6) ويستخدم الصبار كمضاد للبكتيريا والفطريات ومضاد للإلتهابات ومحسن أو محفز للجهاز المناعى وملطف ويساعد على إلتئام الجروح.

4.الفلافونيدات Flavonoids

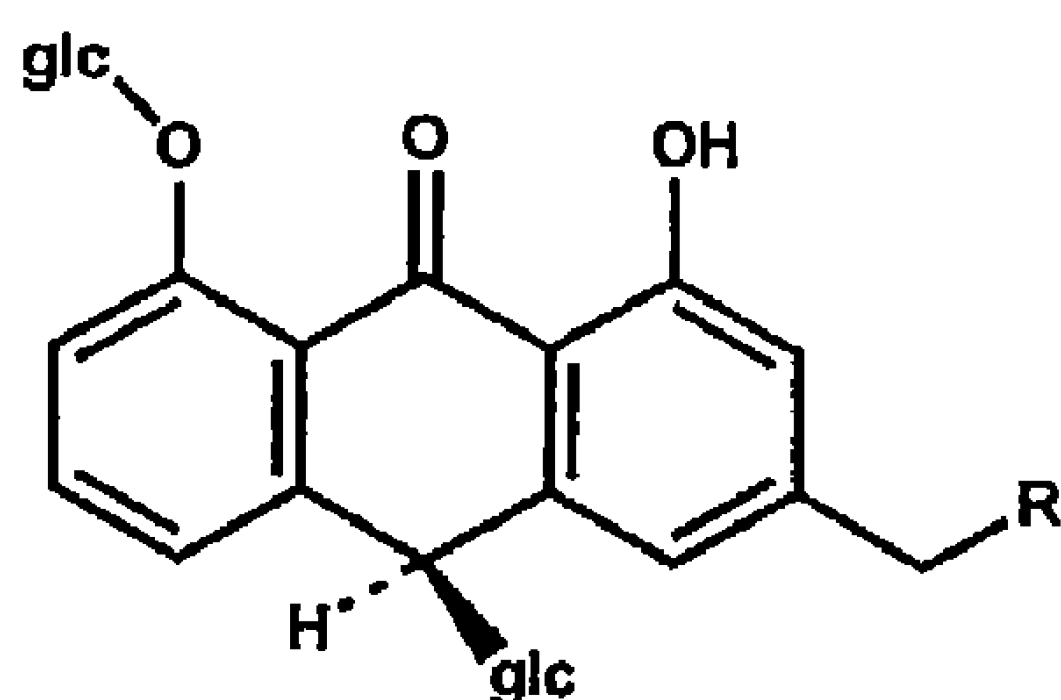
الفلافونيدات هى عبارة عن فينولات عديدة تحتوى 15 ذرة كربون، وهى عبارة عن حلقيتن بنزين مرتبطين بثلاث ذرات كربون. و عليه فإن كلمة أو مصطلح فلافونيد flavonoid عادة يستخدم لوصف مدى واسع من المركبات الطبيعية والتى تشمل الهيكل الكربونى C_6-C_3-C_6 أو ما يسمى بـ phenylbenzopyran. وبناءاً على مكان إرتباط حلقة البنزين على الجزء benzopyrano أو chromano فإن هذه المجموعة تنقسم إلى ثلاث مجموعات:

أ. الفلافونيدات flavonoids أو 2-phenylbenzopyrans.

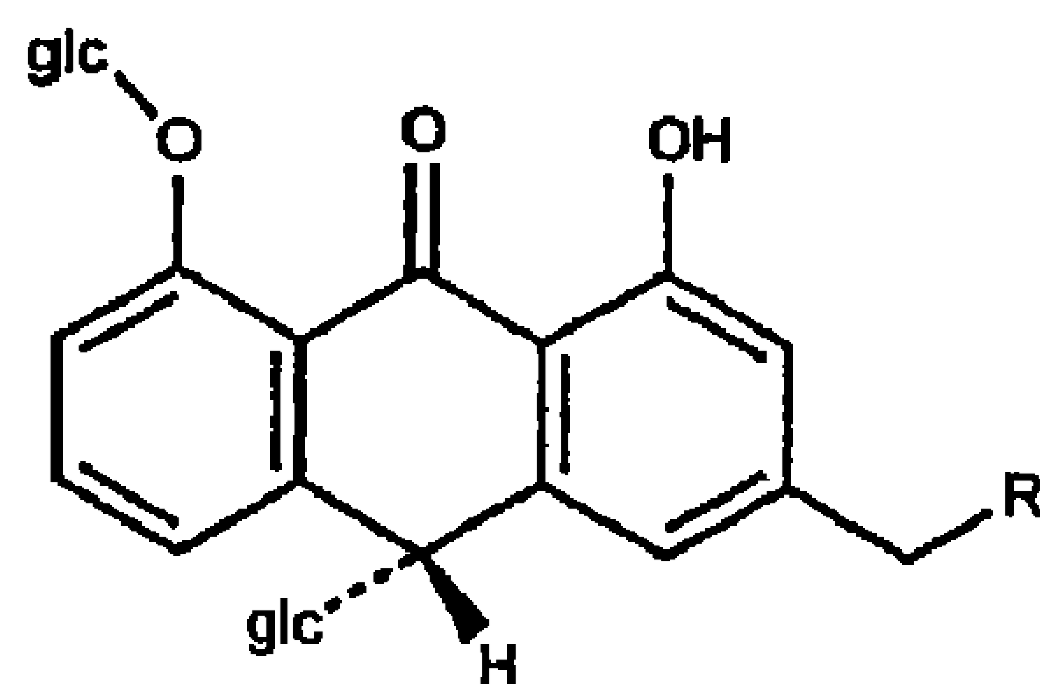
ب. الأيزوفلافونيدات isoflavoniods أو3-phenylbenzopyrans.

جـ. النيوفلافونيدات neoflavonoids أو 4-phenylbenzopyrans.

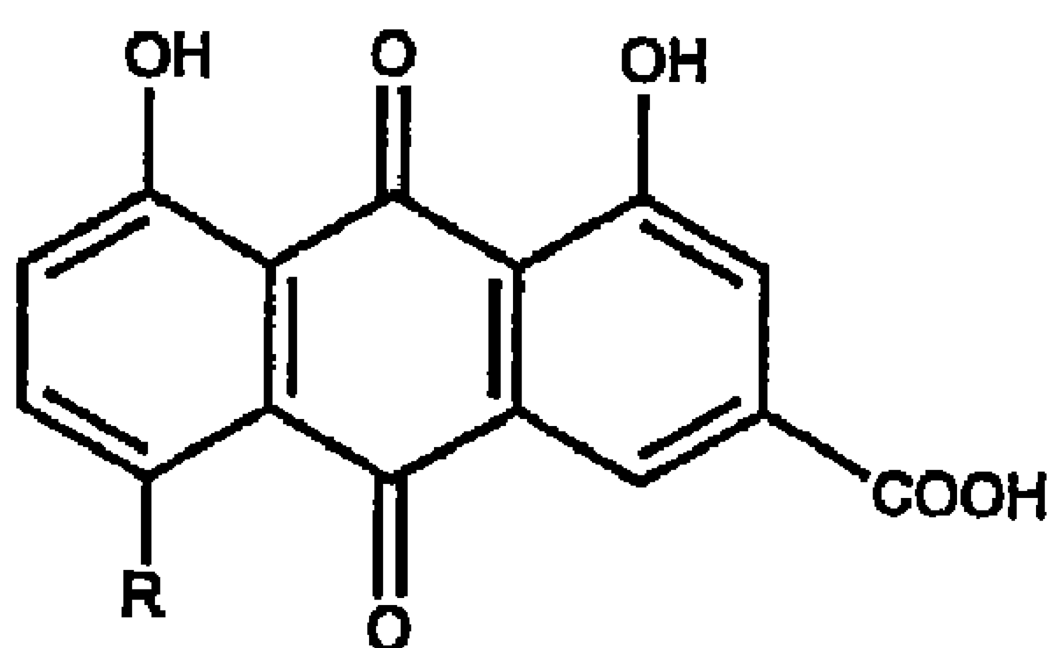
وكما هو موضح فى شكل 5-7 فإن كل هذه المجاميع تشتق من مركبات chalcones لذا فهى قريبة فى التركيب. وغالباً ما توجد الفلافونيدات فى صورة جليكوسيدات ، كما تتجمع عادة فى تجويف الخلايا.



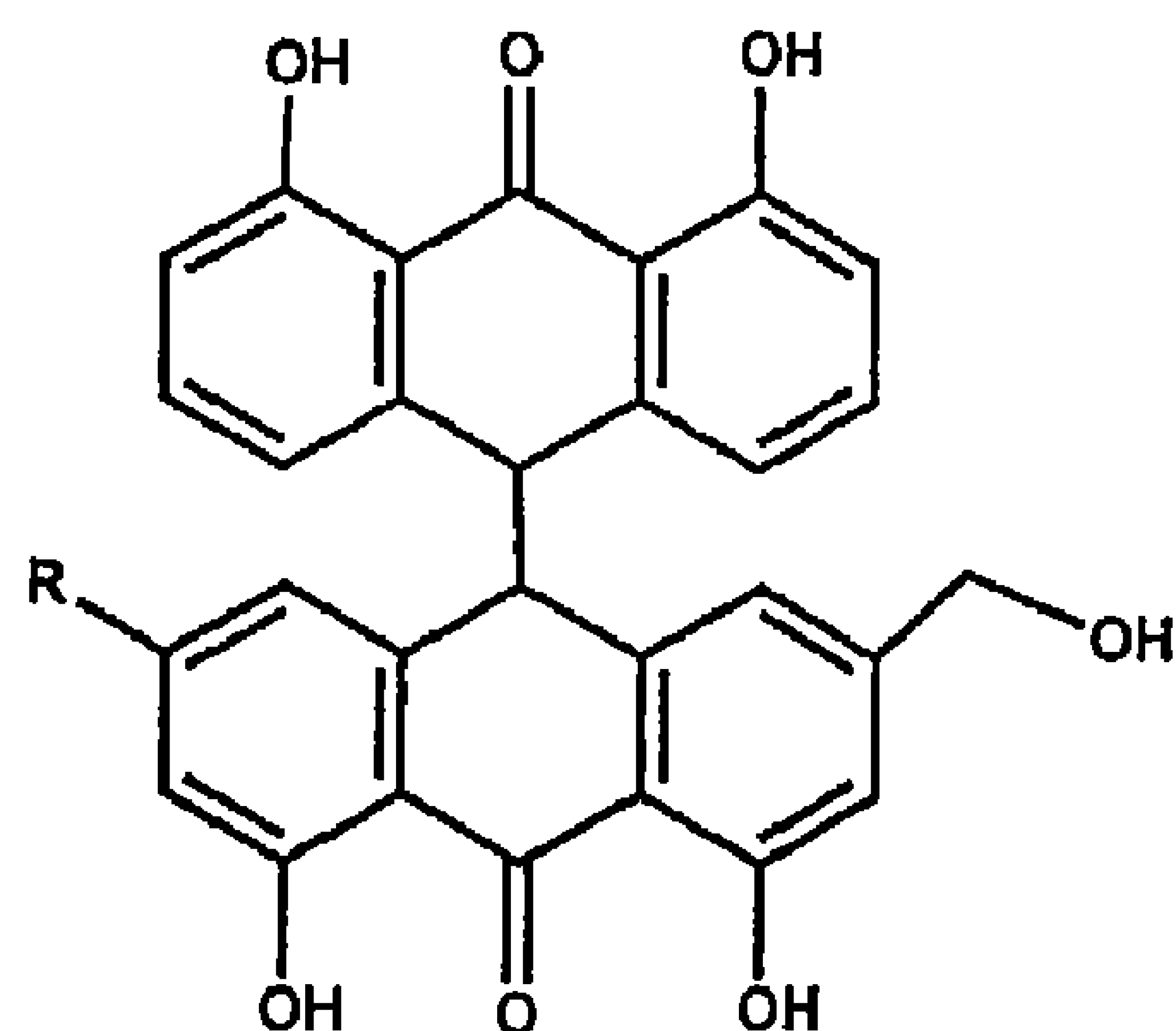
Cascaroside A   R = OH
Cascaroside C   R = H



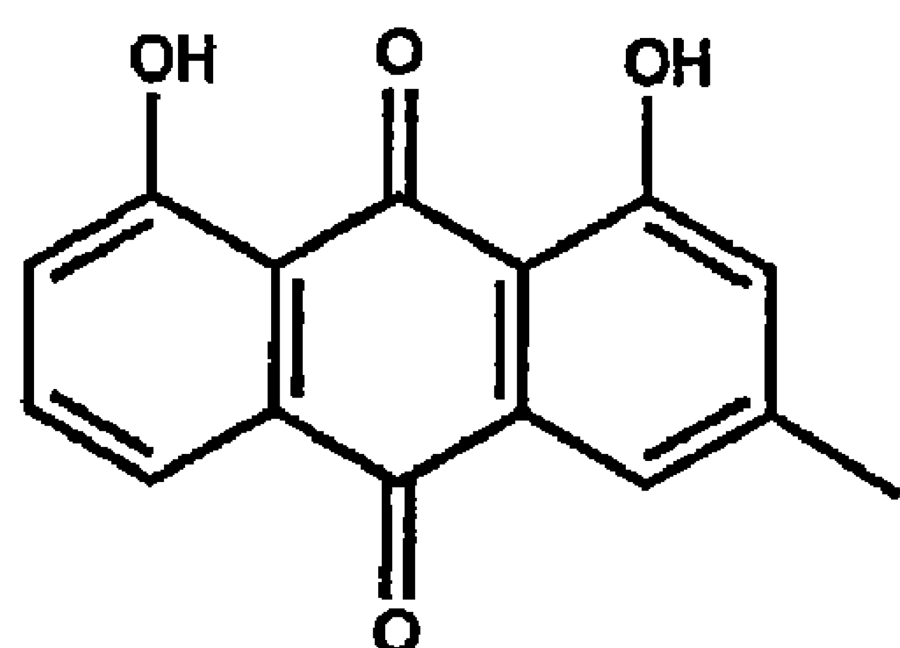
Cascaroside B   R = OH
Cascaroside D   R = H



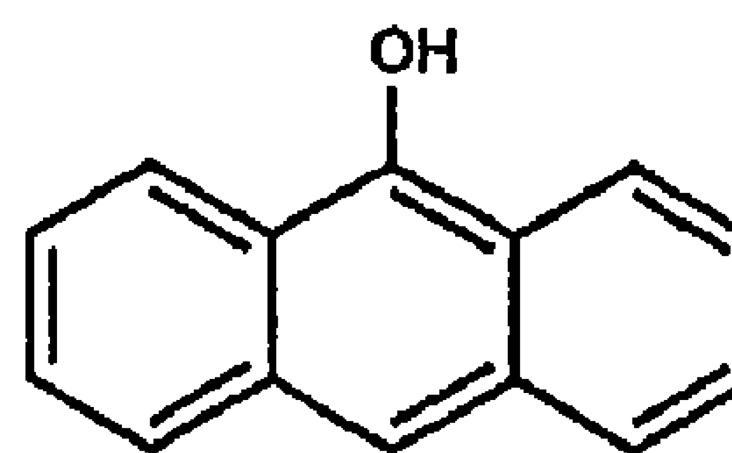
Rhein   R = H
Glucorhein   R = glucose



Palmidin A   R = H
Palmidin B   R = CH_3



Chrysophanic acid

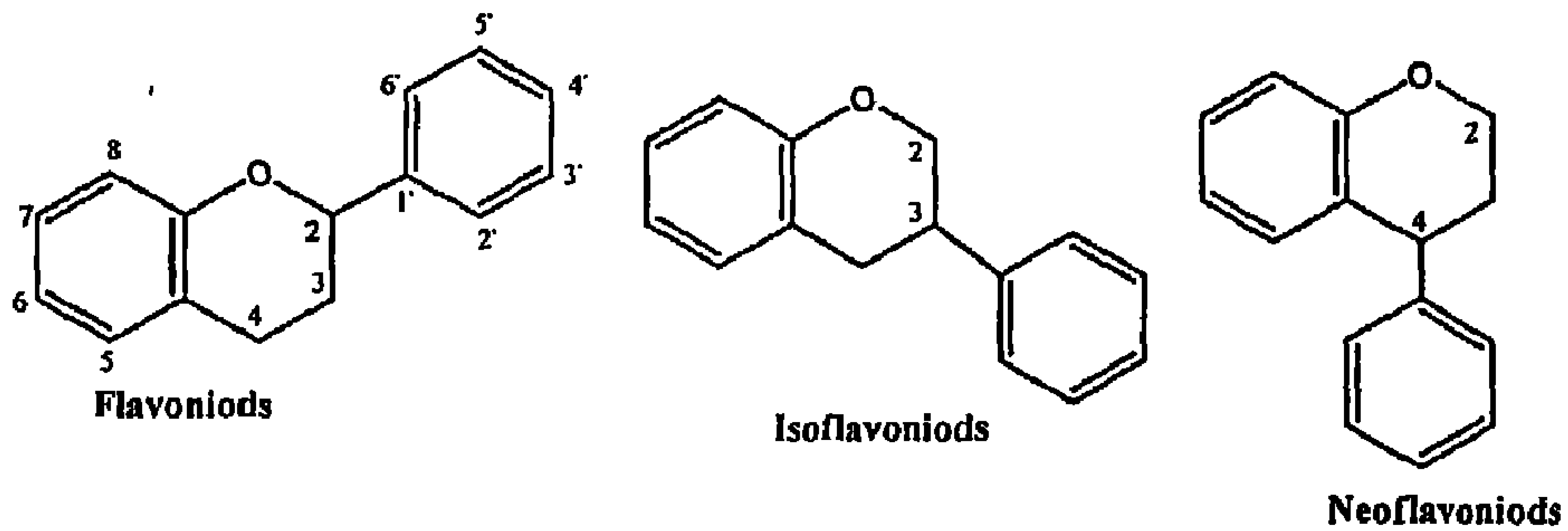


Anthranol

شكل 5-6. مركبات الأنثراكينون الفعالة فى نباتات *Rhamnus purshianus* و *Rheum palmatam* و*Aloe ferox* و *Aloe barbadensis*.

أ. الفلافونيدات Flavonoids

تنقسم هذه المجموعة إلى عدد من تحت الأقسام أو الأقسام الفرعية تبعاً لدرجة الأكسدة والتشبع وعدم التشبع فى الحلقة غير المتجانسة C إلى ثمانية أقسام وهى: flavan وflavanone وflavone وflavonol وdihydroflavonol وflavan-3-ol وflavan-4-ol وflavan-3,4-diol كما هو موضح فى شكل 5-8.



شكل 5-7. الهيكل التركيبى لمجاميع الفلافونيدات والأيزوفلافونيدات والنيوفلافونيدات.

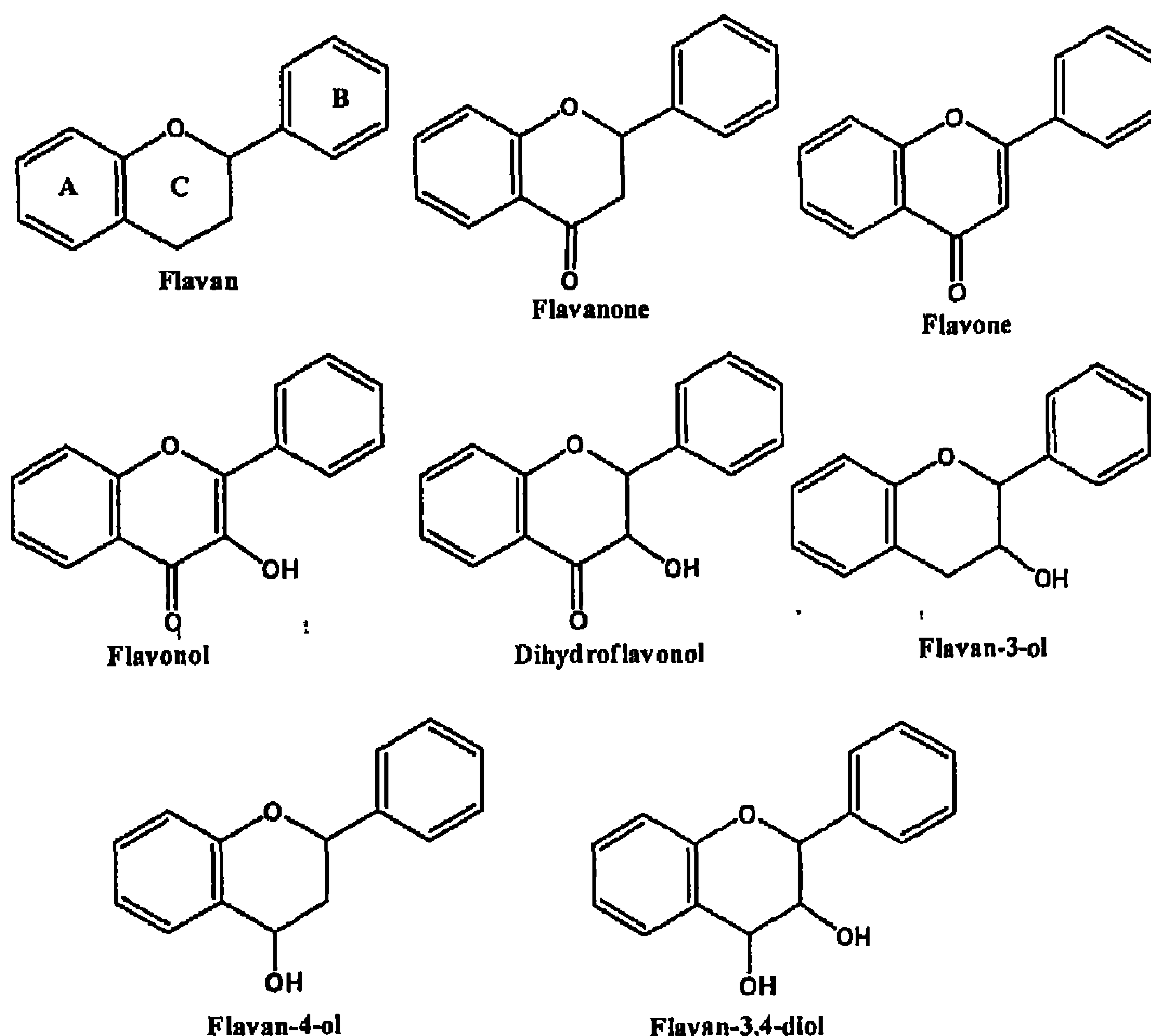
ب- الأيزوفلافونيدات Isoflavoniods

تعتبر الأيزوفلافونيدات تحت قسم من الفلافونيدات حيث تحتوى هذه المركبات الهيكل 3-phenylchroman . بالرغم من التوزيع المحدود فى المملكة النباتية لكنها متنوعة التركيب، وهذا ينتج ليس فقط من درجة تعقيد وعدد الإستبدلات على نظام 3-phenylchroman، لكن أيضا درجات الأكسدة المختلفة على الحلقات غير المتجانسة الإضافية، ولذلك تقسم الأيزوفلافونيدات إلى عدد من المجموعات وهى : isoflavan و isofalvone و isoflavanone وisoflav-3-ene و isoflavanol وrotenoid وcoumestane و 3-arylcoumarin وcoumaronochomene

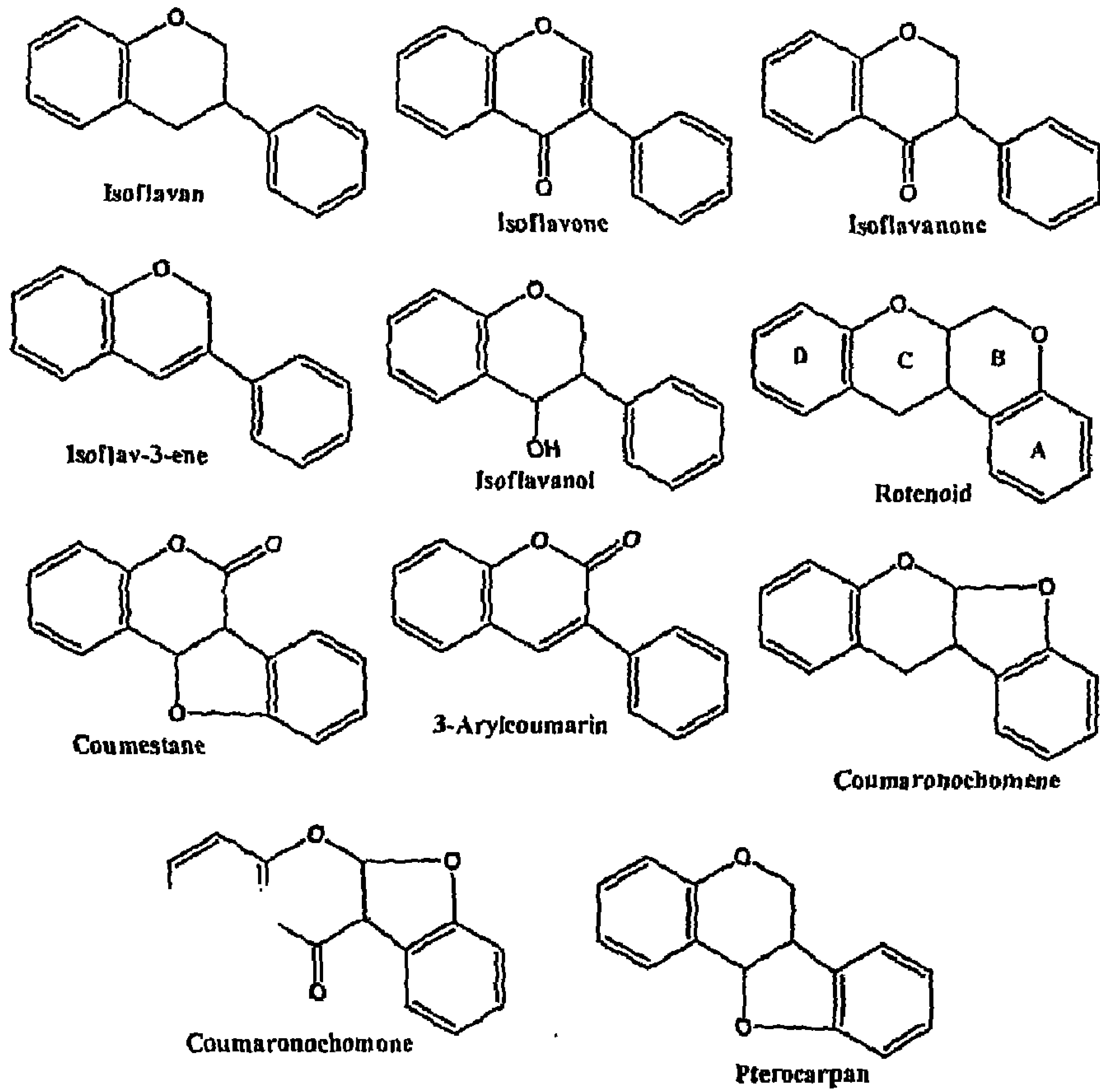
وcoumaronochomone و pterocarpan كما هو موضح فى شكل5-9.

جـ - النيوفلافونيدات Neoflavonoids

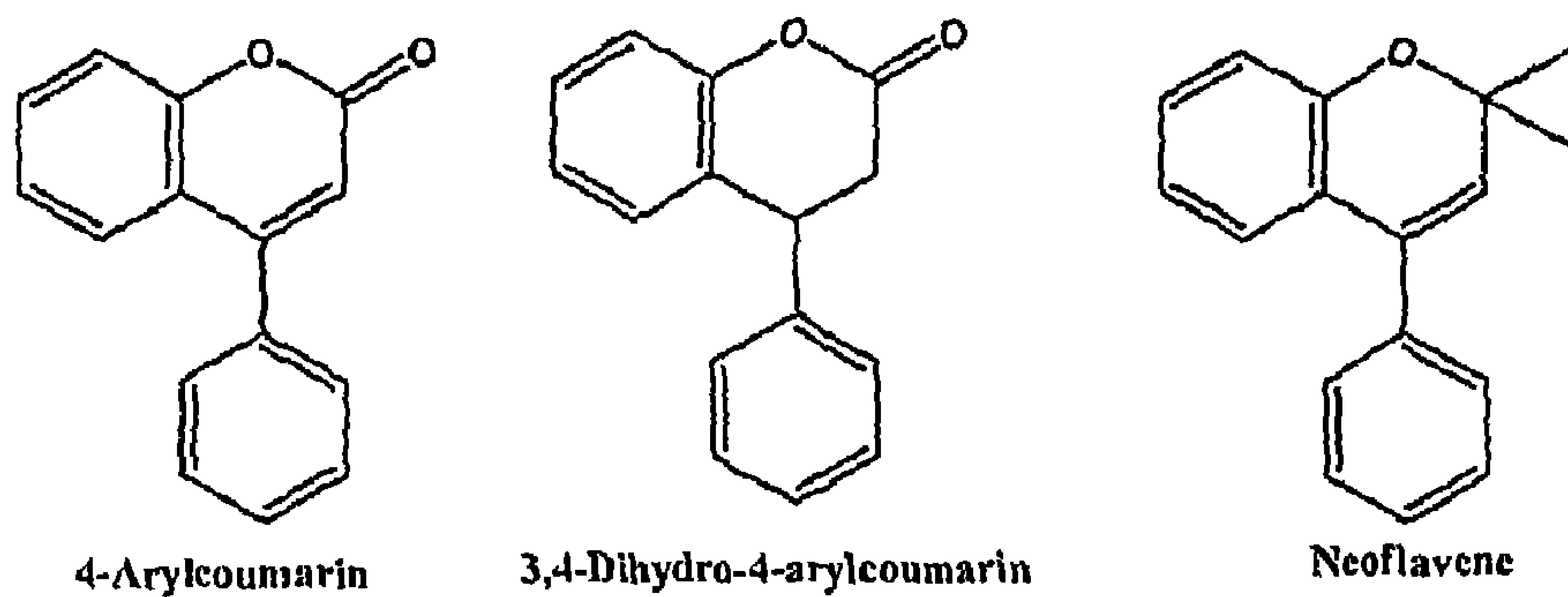
هذه المركبات قريبة التركيب من الفلافونيدات والأيزوفلافونيدات ويوجد منها ثلاث مجموعات هى: 4-arylcoumarin و 3,4-dihydro-arylcoumarins وneoflavenes، كما هو موضح فى شكل 5-10.



شكل 5-8. الصيغ البنائية لأقسام الفلافونيدات الفرعية المختلفة.



شكل 5-9. الصيغ البنائية لأقسام الأيزوفلافونيدات الفرعية المختلفة.



شكل 5-10. الصيغ البنائية لأقسام النيوفلافونيدات الفرعية.

الوظائف الفسيولوجية والأهمية البيولوجية والطبية للفلافونيدات

الفلافونيدات تقوم بالعديد من الوظائف الفسيولوجية فى النبات، فنجد أن الأنسوسيانينات anthocyanins تعمل كصبغات لجذب الحشرات التى تقوم بالتلقيح pollinators والتى تقوم بنشر البذور. هذه المركبات هى المسئولة عن الألوان الحمراء والزرقاء والوردى والبنفسجى فى العديد من الأزهار والثمار والأوراق، فمثلاً اللون الأصفر من مركبات chalcones و flavonols واللون الأحمر والنبفسجى والأزرق من مركباتanthocyanidins . كما تتكون ألوان وظلال مختلفة تنتج إذا ما حدث إضافة جلوكوز أو أستلة على الهياكل البنائية لهذه المركبات وكذلك تكوين المعقدات بين الفلافونيدات والمعادن. الفلافونيدات لها 2 طول موجة قصوى للإمتصاص فى منطقة الأشعة فوق البنفسجية لذلك فهى تحمى النبات من الأضرار التى تسببها الأشعة فوق البنفسجية. مركبات الأنسوسيانينات anthocyanins أيضا تمتص الضوء فى مدى الضوء المرئى وعليه فهى ربما توفر الحماية للكلوروفيل من الأكسدة الضوئية photooxidative فى الأوراق القديمة أو البالغة.

الفلافونيدات تعمل على التخلص من الأصول الحرة أو الشوارد الحرة أى هى عبارة عن radical scavengers كما تعمل كحاملة للإشارة للعلاقة التكافلية بين النبات وبكتيريا الريزوبيا. كما تعمل الفلافونيدات كمواد دفاعية فى النبات. تعتبر الفلافونيدات هامة جداً لخصوبة الذكور حيث تتحكم فى نقل الهرمون النباتى حمض إندول-3-اسيتك. بعض الفلافونيدات تحمل مجموعة البرنايل ويكون لها بعض الخصائص المحبة للدهون وعليه فهى لها تأثيرات مضادة للبكتيريا والفطريات.

يتناول الإنسان كميات كبيرة من الفلافونيدات فى الغذاء حيث توجد بتركيزات عالية فى الفاكهة والخضروات والخمور والشاى والكوكا. وبالرغم من تناول الإنسان هذه الكميات الكبيرة فلا تظهر تأثيرات ضارة واضحة لهذه المركبات على الإنسان. فى الواقع هناك إعتقاد قوى أن الفلافونيدات ضرورية وهامة جداً صحياً، خاصة أنها تعمل كمضادات للأكسدة كما أنها تقلل أو تمنع أمراض القلب والأوعية الدموية مثل الشريان التاجى وضد بعض أمراض السرطان. طبيعية التركيب الفينولى للفلافونيدات يجعل لها القدرة على خلب والتخلص من الأصول الحرة الضارة من الأكاسيد والهيدروكسيل.

نبات الحنجل أو حشيشة الدينار أو *Humulus lupulus* يحتوى على مركبين لهما نشاط حيوى ممتاز من البرينايل فلافونيدات هما -8 prenylnaringenin و xanthohumol (شكل 5-11). المركب الأول يعتبر أقوى الهرومونات النباتية أو الإستروجينات phytoestrogen المعروفة حتى الأن. والمركب الثانى له تأثير مضاد للسرطان واعد كما أن له تأثير مضاد للأكسدة antioxidant.

مركب quercetin (شكل 5-11) والذى يوجد بكميات فى الأنسجة النباتية فهو مضاد قوى للأكسدة وله القدرة على خلب المعادن وله القدرة على التخلص من الأصول أو الشوارد الحرة ، كما أن له القدرة على منع أكسدة الليبوبروتين منخفض الكثافة low density lipoprotein. هذا المركب وبعض الفلافونيدات الأخرى الموجودة فى المشروبات مثل kaempferol ومركبات anthocyanidins ومركبات catechins وإسترات catechin gallate لها تأثيرات مضادة للأكسدة. فنجد أن الشاى الأخضر يحتوى على مركب (-)-epigallocatechin-3-gallate (شكل 5-11) والذى يعتبر من أهَم المركبات الوقائية ضد السرطان، وقد أقترحت العديد من طرق الفعل

البيولوجى لهذا المركب مثل إحداث الموت المبرمج أو المنظم للخلايا apoptosis أو إعاقة إكمال دورة حياة الخلية أو تثبيط الأوعية الدموية. مركبات catechins تكون بولمرات والتى تعرف بـ condensed tanins مثل مركب epicatechin trimer (شكل 5-11) والذى يعطى الطعم القابض للأطعمة والمشروبات وهناك مركبات الجالوتانينات المشابه gallotanins وهذه المركبات هامة تجارياً فى صناعات دبغ الجلود.

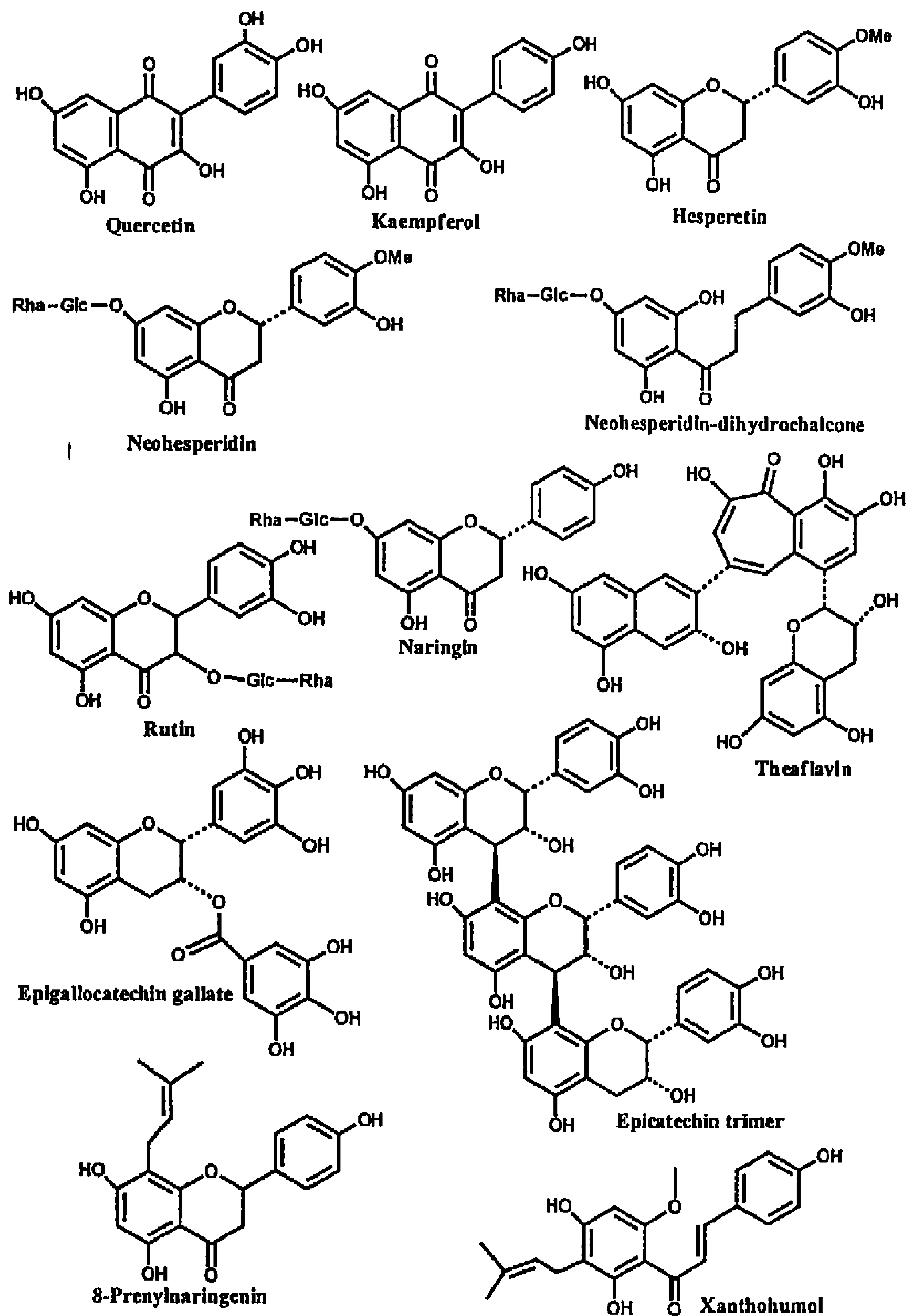
مركب theaflavin (شكل 5-11) والذى يوجد فى الشاى المخمر عبارة عن dimeric catechin وهو مضاد للأكسدة. مركب rutin من نبات الحنطة السوداء buckwheat أو *Fagopyrum esculentum* ونبات السذاب rue أو *Ruta graveolens* ومركب hesperidin من قشور الموالح يتم إضافتها إلى المكملات الغذائية مثل فيتامين ف vitamin P، ويقال إنها تعالج ما يعرف بالنزيف الشعرى capillary bleeding ، وكذلك لها تأثير مضاد للإلتهاب. مركب neohesperidin من البرتقال المر *Citrus aurentium* ومركب naringin من الجروب فروت *Citrus paradisi* هى مركبات مرة من الفلافون جليكوسيدات تتحول هذه المركبات بعملية الهيدرجة إلى الصورة dihydrochalcones فى البيئة القاعدية والتى تغير من طعمها إلى الطعم الحلو أو السكرى، ووجد أن هذه المركبات أكثر حلاوة من السكروز من 300 إلى 1000 مرة ، وعليه فإن مركب neohesperidin-dihydrochalcone (شكل 5-11) يستخدم كمادة محلية غير سكرية فى المشروبات.

الوظائف الفسيولوجية والأهمية البيولوجية والطبية للأيزوفلافونيدات

أظهرت الأيزوفلافونيدات العديد من النشاطات البيولوجية الهامة، واحد من المركبات ذات النشاط المضاد للسرطان المتوسط هو الأيزوفلافون

genistein (شكل 5-12) ، لكن التعرف على هذا المركب قاد إلى تطوير مركب phenoxodiol والذى يعتبر أيزوفلافون بسيط والذى له تأثيرات مضادة للسرطان واعدة فى المحاولات الإكلينيكية حيث يثبط NADH oxidase فى الخلايا السرطانية والتى تؤدى إلى الموت المبرمج للخلايا apoptosis وتم إختبار هذا المركب على سرطان المبيض المتأخر وسرطان البروستاتا وسرطان عنق الرحم.

مركب medicarpin من نبات lucerne أو *Medicago sativa* ومركب pisatin من نبات pea أو *Pisum sativum* ومركب vistitol(شكل 5-12) من نبات lucerne لها تأثيرات مضادة للفطريات وهى جزء من النظام الدفاعى ضد الفطريات فى النباتات. بعض مركبات الأيزوفلافونيدات البسيطة مثل diazein وcoumestrol (شكل 5-12) والمركبات من نبات lucerne و clovers أو *Trifolium* species لها تأثيرات هورمونية إستروجينية oestrogenic activity كافية للتأثير على عمليات التكاثر فى حيوانات المراعى لذلك تسمى phytoestrogens. هذه المركبات تشابه فى الشكل الفراغى والتركيب والقطبية الهرمون الأسترويدى estradiol، وعلية فإنه يجب تقليل إستهلاك الحيوانات للأعلاف التى تحتوى على البقوليات أو إنتاج أصناف من البقوليات قليلة فى الأيزوفلافونيدات. وجود مركبات الأيزوفلافونيدات فى الأغذية خاصة نبات فول الصويا *Glycine max* يعتقد أنها تعمل حماية ضد أمراض السرطان المرتبطة بهرمون الأستروجين مثل سرطان الثدى وذلك من خلال الحد من توافر الهرمون الطبيعى، بالإضافة إلى إنها تعطى كمكملات غذائية لتقليل أعراض سن اليأس أو إنقطاع الطمث كعلاج بديل للهرمون.



شكل 5-11. التركيب الكيميائى لعدد من مركبات الفلافونيدات ذات الأهمية الطبية والبيولوجية.

ء-الأستروجينات النباتية Phyto-oestrogens

الإستروجينات النباتية phytoestrogens هو مصطلح يطلق على المركبات غير الإسترودية والتى لها خصائص إستروجينية. واحدة من أهم هذه المركبات هى الأيزوفلافونيدات. هذه المركبات المسطحة تحاكى الشكل والقطبية لهرمون الأستراديول estradiol (شكل 5-12) ولها القدرة على الإرتباط بمستقبلات الإستروجين. فى بعض الأنسجة يحدث تنشيط أو تحفيز للإستجابة الإستروجينية oestragenic response لكن فى البعض الأخر يمكن أن تضاد عمل الإستروجين. هذه المواد تؤخذ كجزء فى الغذاء لذلك تأثير هذه المركبات يضاف إلى تأثير الهرمونات الإستروجينية وعليه تحسن الوظائف الأستروجينية فى الجسم بصفة عامة. الغذاء الغنى بالأيزوفلافونيدات هام للتغلب على بعض الأعراض الجانبية لإنقطاع الطمث فى النساء مثل سخونة الجسم المتقطعة والتعب وتقلب المزاج. بالإضافة إلى ذلك فإن هناك أدلة متزايدة على أن الإستروجينات النباتية لها مجموعة من التأثيرات المفيدة، مما يساعد على الوقاية من أو منع النوبات القلبية وأمراض القلب والأوعية الدموية والوقاية من هشاشة العظام ويقلل الإصابة من مخاطر الإصابة بسرطان الرحم والثدى. كما أن لها نشاط مضاد للأكسدة واسع وقوى مما يقلل من خطر الإصابة بمرض الألزيهايمر.

المصادر الغذائية الغنية بالأيزوفلافونيدات مثل فول الصويا *Glycine max* من العائلة البقولية Fabaceae، والذى يحتوى على كميات كبيرة من مركبات الأيزوفلافونيدات مثل daidzein وgenistein (شكل 5-12) فى صورة حرة وفى صورة جليكوسيدات 7-O-glucosides . يتحتوى الصويا على أيزوفلافونيدات من 0.1-0.4 % تبعاً للنوع، ومنتجات الصويا مثل لبن الصويا soya milk و دقيق الصويا soya flour والتوفو Tofu تستخدم فى

الغذاء كمصدر للأيزوفلافونيدات. الخبز المصنوع من القمح يمكن أن يكون بديل للصويا. مستخلصات البرسيم الأخضر *Trifolium pnatense* يستخدم ايضا فى المكملات الغذائية. البرسيم الأحمر يحتوى على أيزوفلافونيدات أساسية مثل formononetion و daidzein (شكل 5-12) وكذلك مشتقات جليكوسيدات 7-O-glucosides.

نبات الدريس والروتينيدات Derris and rotenoids

جنس الدريس مثل *Derris elliptica* و *Derris malaccensis* أو جنس *Lonchocarpus* مثل *L. urucu* و *L. utilis* من العائلة البقولية Fabaceae أستخدمت كمبيدات حشرية مفيدة للعديد من السنوات. حيث أستخدمت جذور هذه النباتات كمساحيق تعفير و مستخلصات هذه النباتات جهزت فى صورة محاليل رش لمكافحة الأفات. نبات الدريس *Derris* شجرة صغيرة تزرع فى أندوسيا وماليزيا، فى حين نباتات *Lonchocarpus* وهى عبارة عن شجيرات وأشجار والتى تستخدم تجارياً تنتج من البيرو والبرازيل. المادة المستخدمة كمبيد حشرى عبارة عن مستخلص أسود راتنجى. جذور كلا الجنسين *Derris* و *Lonchocarpus* تحتوى من 3-10 % من الروتينون rotenone وكميات أقل من الروتينيدات الأخرى مثل degulin (شكل 5-12). المستخلص ربما يحتوى على الروتينون حتى 45% وعلى degulin حتى حوالى 20%.

مركب الروتينون والروتينيدات تتداخل مع عملية الفسفرة التأكسدية حيث يمنع إنتقال الإلكترونات إلى يوبيكويون ubiquione لكن هذه المركبات يحدث لها إزالة سمية detoxification سريعة فى الثدييات، لكن هذه العملية لا تحدث سريعاً فى الأسماك أو الحشرات. التأثير السام لهذه المركبات معروف منذ قرون فى الدول الإستوائية حيث يستخدم مسحوق هذه النباتات فى عمليات

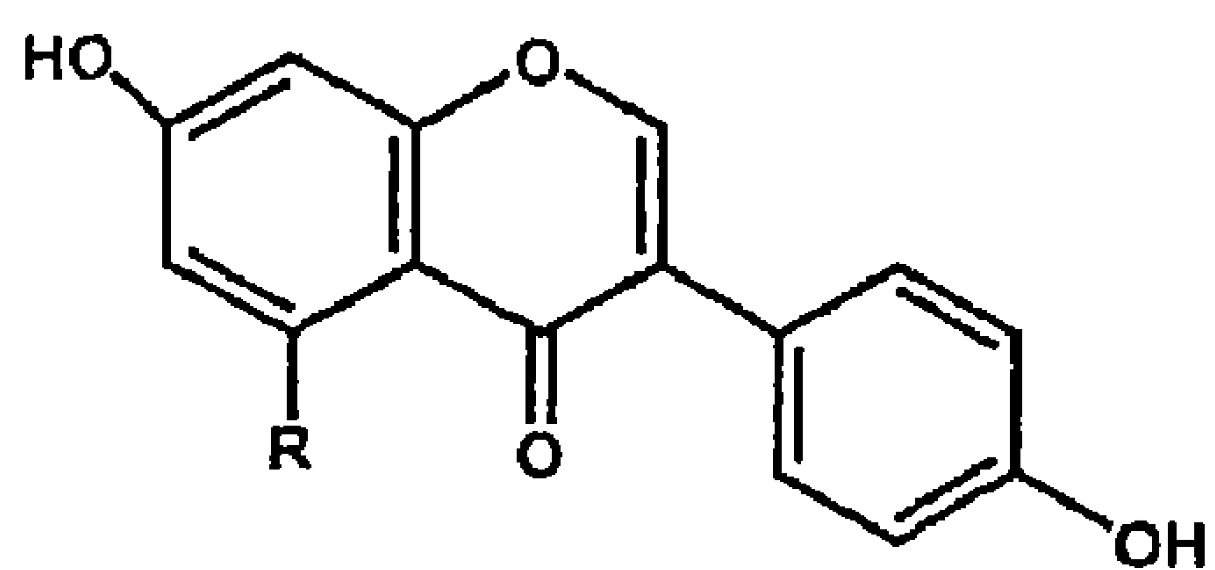
صيد الأسماك ، حيث يتم وضع مسحوق النباتات فى الماء فتموت الأسماك وتجمع هذه الأسماك ويتم تناولها بدون ضرر على المستهلك. حديثاً تم استخدام الروتينيدات rotenoids فى برامج التحكم فى كثافة وأنواع الأسماك وذلك للتخلص من الأنواع غير المرغوبة فى مكان معين ثم بعد ذلك توضع الأنواع المرغوب فى تربيتها. ما زال هناك استخدام بسيط أو قليل لبعض الروتينيدات فى مكافحة الحشرات وذلك لإنها متخصصة وقابلة للتحطم الحيوى، بالرغم من أنها تصبح غير نشطة أو تفقد فاعليتها بسرعة بالتعرض للضوء وهذا يقلل من تنافسها مع المبيدات الحشرية الأخرى مثل مشتقات البيرثرويدات.

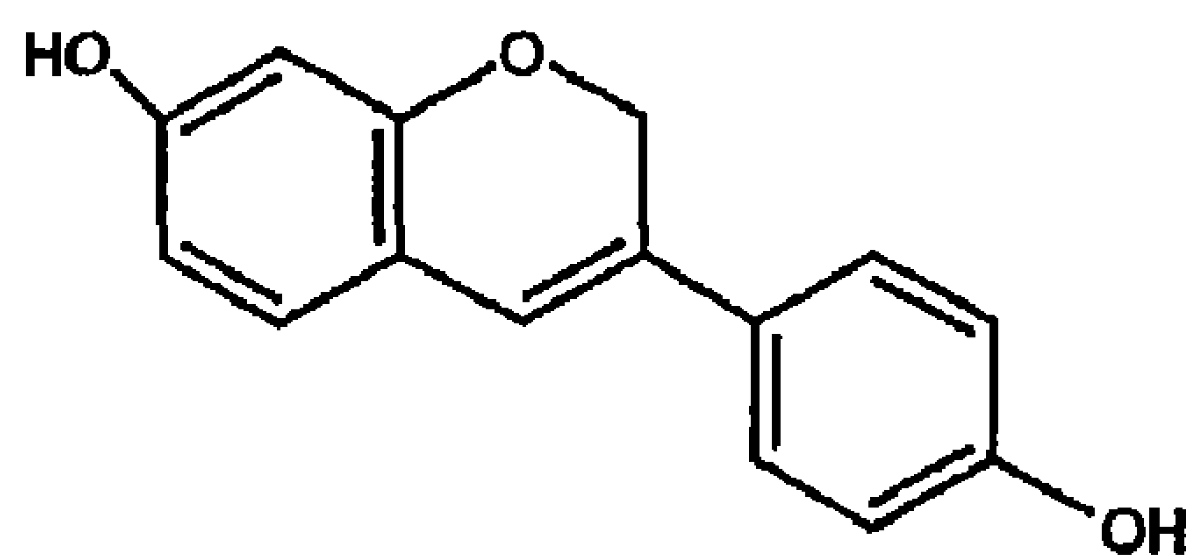
5. الستيلبينات Stilbenes

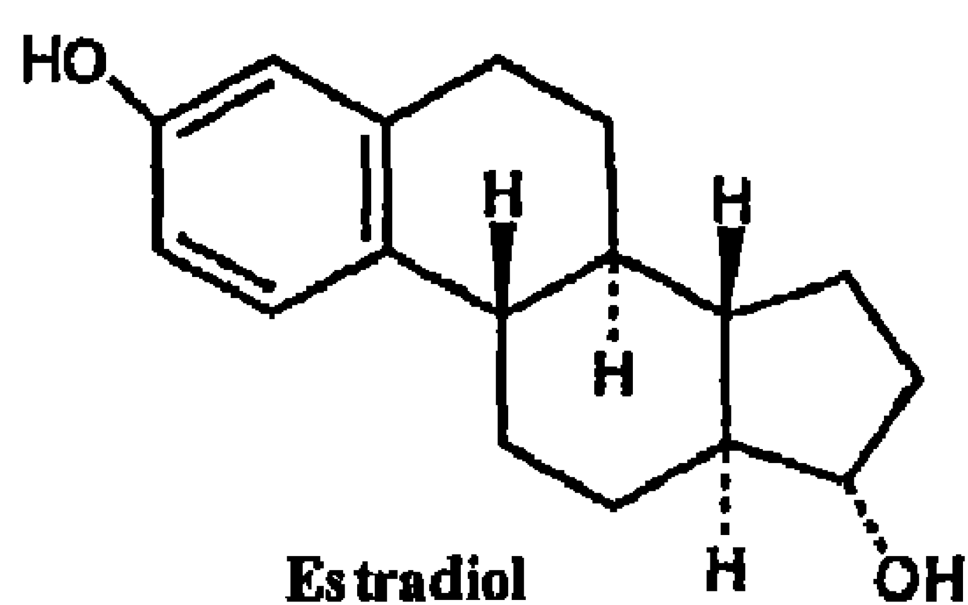
كلمة stilbene أو 1,2-diphenylethylene تشتق من الكلمة اليونانية stilbos والتى تعنى ساطع وتوجد هذه المركبات فى صورتين من المشابهات *trans*-stilbene و *cis*-stilbene كما هو موضح فى شكل 5–13. هذه المجموعة من المركبات تشتق من نفس المركبات البادئة للفلافونيدات لكن لها تركيب مختلف، حيث أن الجزء البوليكيتدى فى هذه المركبات يحدث له عمليات تحلق مختلفة والتى منها فقد ذرة كربون عن طريق عملية إزالة الكربوكسيل أو decarboxylation. توجد مركبات الستيلبينات فى عدد من النباتات غير القريبة تقسيمياً مثل الفول السودانى peanut أو *Arachis hypogaea* والعنب grapevine أو *Vitis uinifera* ونبات الراوند rhubarb أو *Rheum* ونبات الحريق false hellebores و *Veratrum* ونبات الصنوبر أو *Pinus* species. هذه المركبات لها خصائص مضادة للفطريات وأنها تستحث أو يحدث لها زيادة فى الظروف غير المناسبة للنبات stress ، كما يحدث عند إصابة النباتات بالفطريات ولذلك فإنها يمكن أن

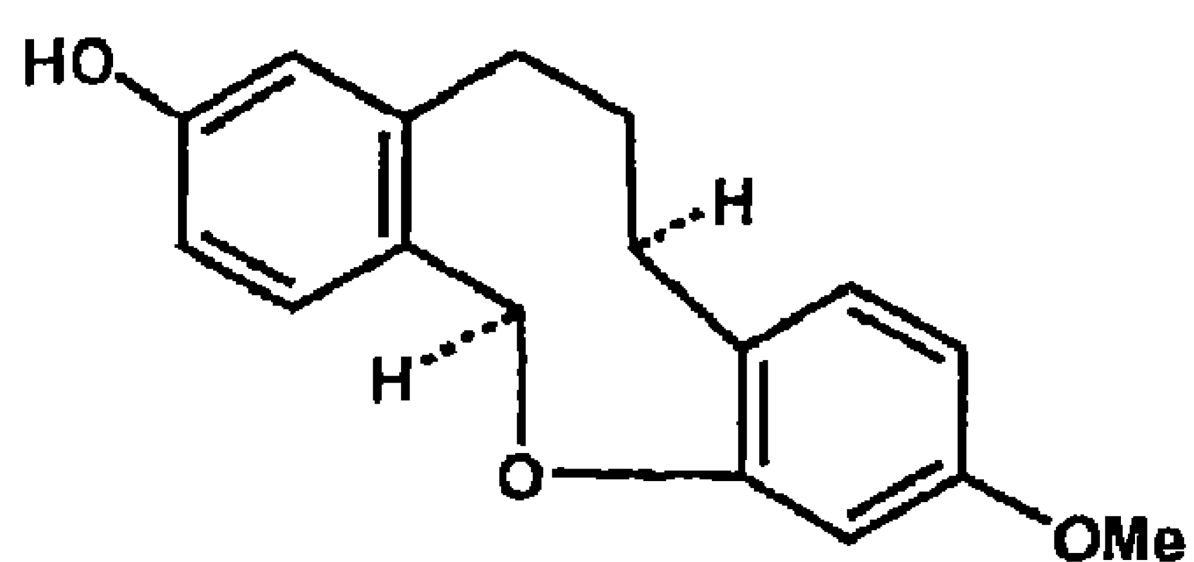
تقسم على أنها فيتوأليكسينات phytoalexins ، كما يمكن للنباتات غير المحتوية على الستيلبينات أن تنتجها عن طريق نقل جين واحد والذى يعرف بـ stilbene synthase، كما تم دراسة العديد من النباتات المحورة وراثياً والتى تنتج الستيلبينات أو جليكوسيدات الستيلبينات ووجد أن هذه النباتات أكثر مقاومة للفطريات الممرضة.

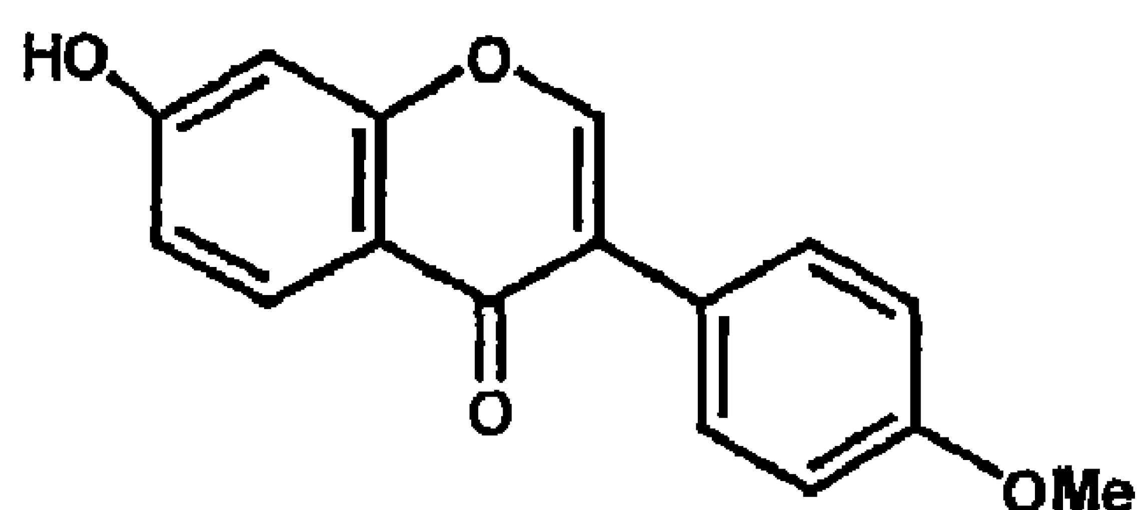
هناك العديد من المركبات التى تتبع هذه المجموعة موضحة فى شكل 5-14. ومن أهم مركبات هذه المجموعة مركب resveratrol الموجود فى العديد من النباتات الغذائية مثل الفول السودانى والنبيذ الأحمر والتى لها العديد من الفوائد الصحية للإنسان. من الأشياء التى لفتت الأنظار بشدة هى ظاهرة ما يعرف بـ French paradox حيث لوحظ إنخفاض أمراض الأوعية الدموية فى بعض المجاميع التى تتغذى على وجبات عالية فى الدهون المشبعة لكنها تستهلك النبيذ الأحمر أو red wine هذا التأثير الوقائى للنبيذ الأحمر تم إرجاعة إلى مركبى proanthocyanidin و resveratrol، والمكانيكية المحتملة لهذا الفعل ربما يرجع إلى تثبيط أكسدة الكولسترول منخفض الكثافة أو LDL cholestrol و تجميع الصفائح الدموية أو التجلط. مركب resveratrol يضاهى تأثير الوجبات القليلة السعرات الحرارية ويزيد من فترة حياة الخميرة وذبابة الفاكهة والنيماتودا وبالإضافة إلى أن هذا المركب يزيد من فترة حياة الفئران التى تتغذى على وجبات عالية السعرات الحرارية. حدوث مثل هذه التأثيرات لمركب resveratrol على الإنسان يعتمد على حركية هذا المركب داخل الجسم pharmacokinetics وكذلك السمية طويلة المدى لهذا المركب على الإنسان. هذا المركب يباع تجارياً فى هذه الأيام كمكمل غذائى لما له من تأثير مانع للأكسدة ومضاد للإلتهاب ومثبط للتجلط وكذلك تأثير وقائى ضد السرطان وضد أمراض القلب والأوعية الدموية. ومن المركبات

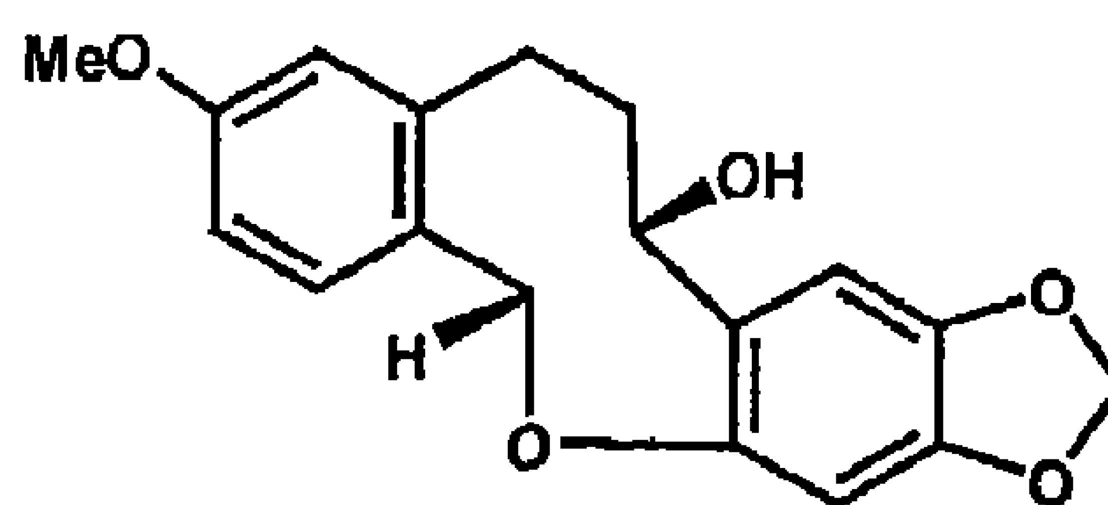


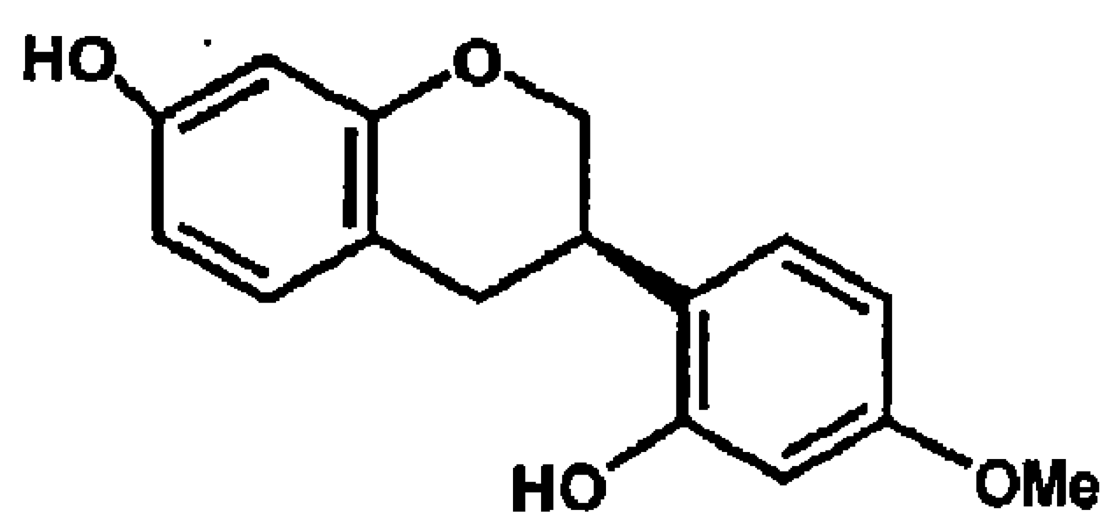


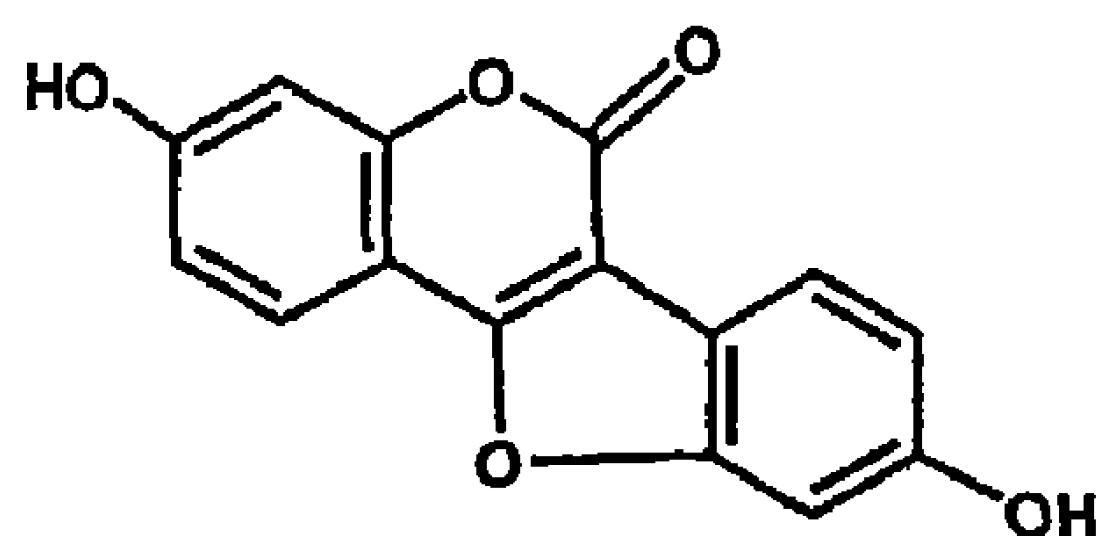


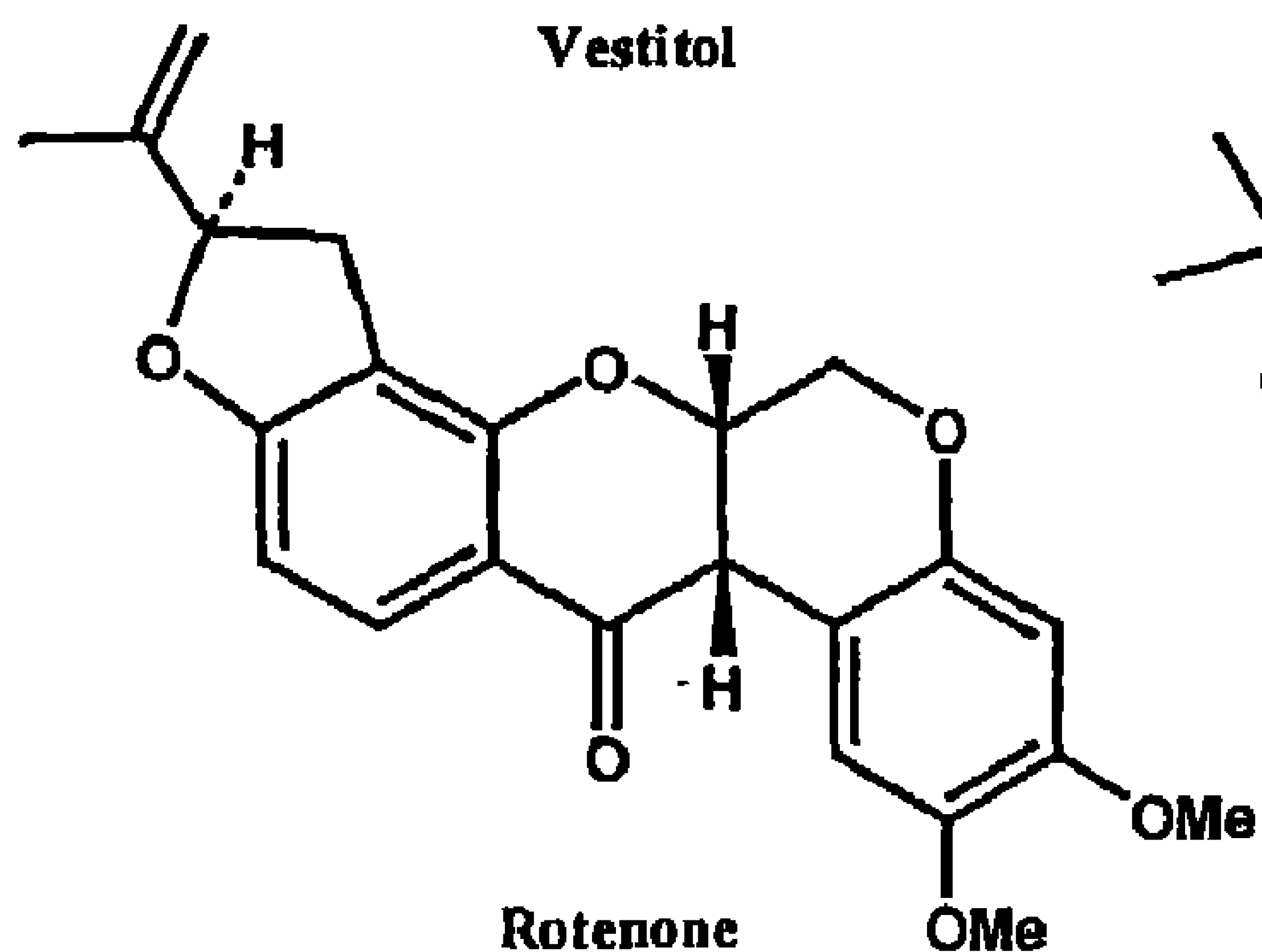


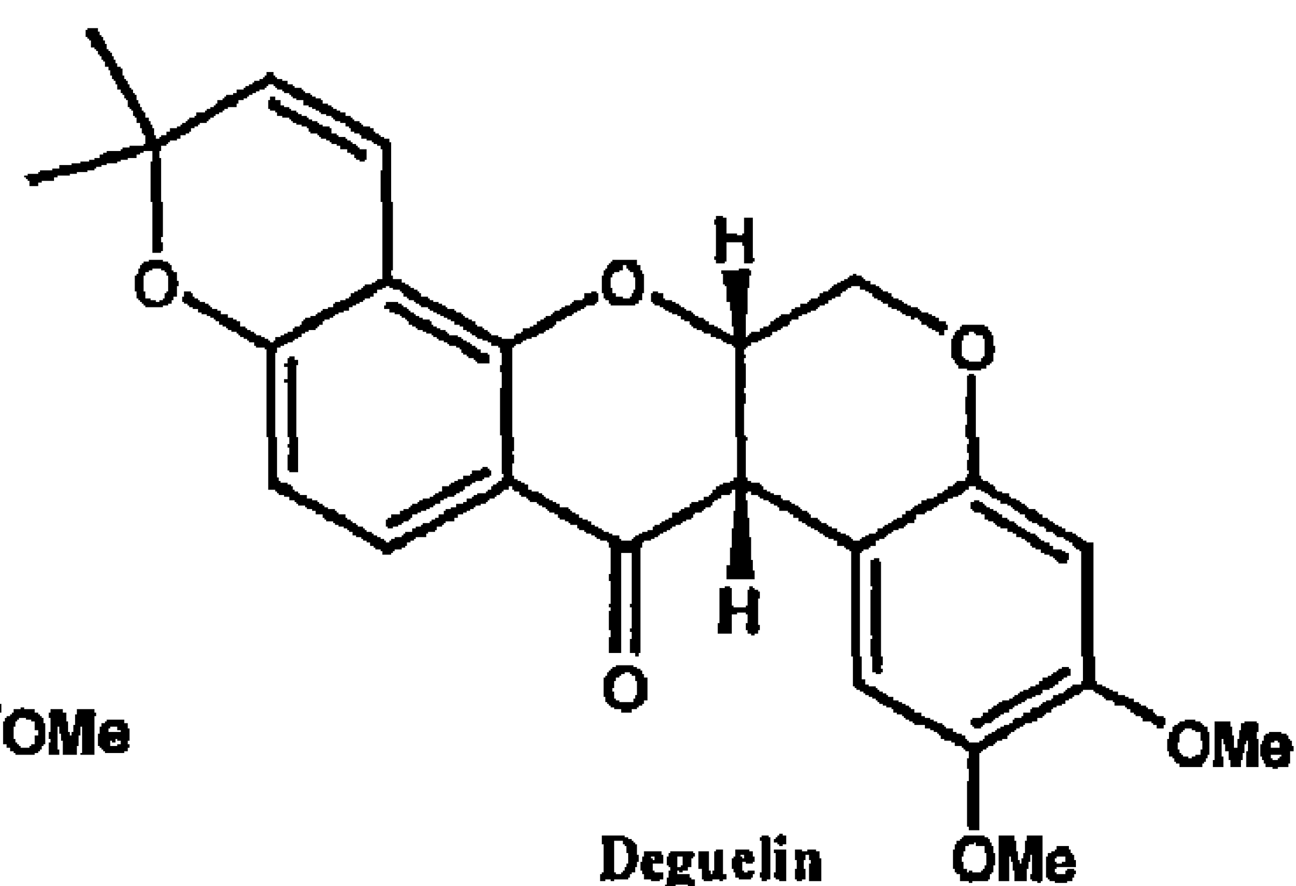




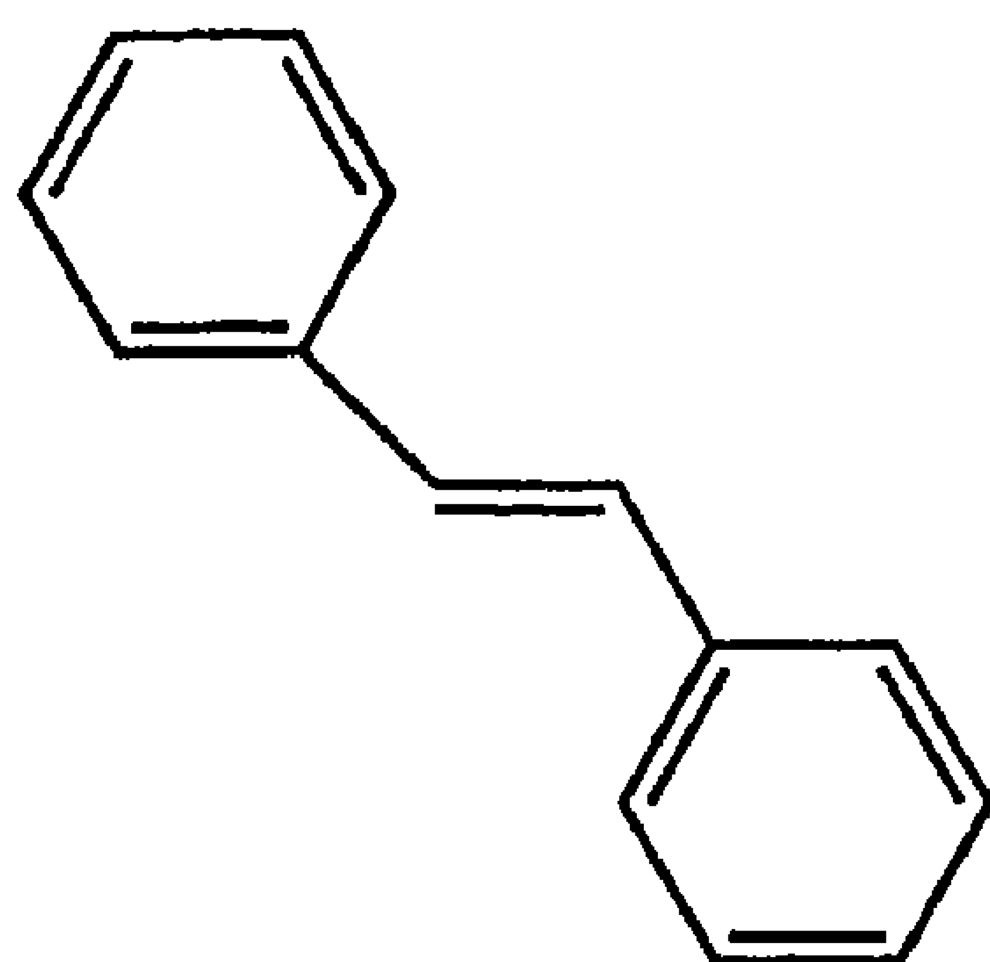




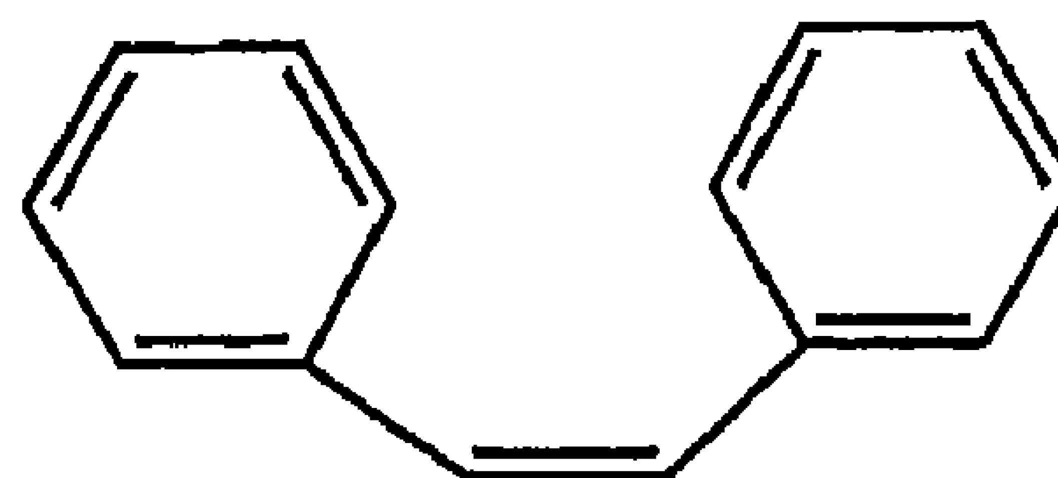




شكل 5-12. بعض مركبات الأيزوفلافونيدات ذات الأهمية الطبية والبيولوجية.



(*E*) or (*trans*)-stilbene



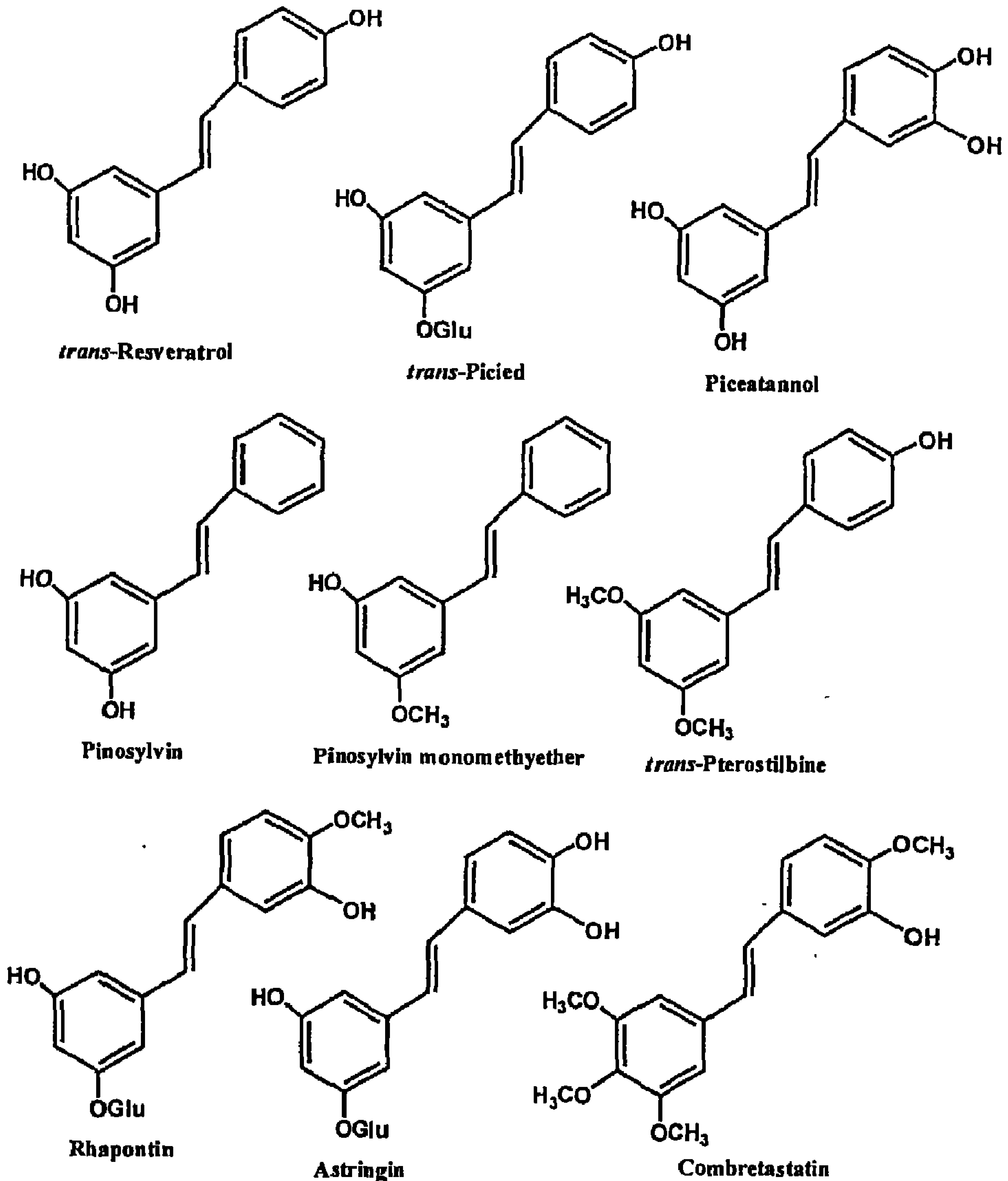
(*Z*) or (*cis*)-stilbene

شكل **5-13**. التركيب الكيميائى لوحدة الستيلبينات stilbenes وصور المشابهات الخاصة بها.

الأخرى فى هذه المجموعة والتى لها أهمية طبية مركب combretastatin A-4 والمعزول من شجرة *Combreta caffrum*.

6. الستيريلبيرونيات Styrylpyrones

تتكون هذه المجموعة من المركبات من إتحاد وحدة من السيناموبل كو إنزيم أ cinnamoyl-Co A وحدتين من المالونايل كو إنزيم أ malonyl Co-A ، وتتكون فى هذه المجموعة حلقة لاكتونية غير متجانسة تحتوى 4 ذرات من الجزء البوليكيتيدى وذرة واحدة من جزء الفينيل بروبانويدات phenylpropanoid فى السلسة الجانبية. توجد هذه المركبات على سبيل المثال فى نبات ذنب الخيل horsetail أو *Equisetum* ونبات الكافا kava أو *Piper methysticum* من العائلة الفلفلية Piperaceae.



شكل 5-14. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الستيلبينات ذات النشاط البيولوجى.

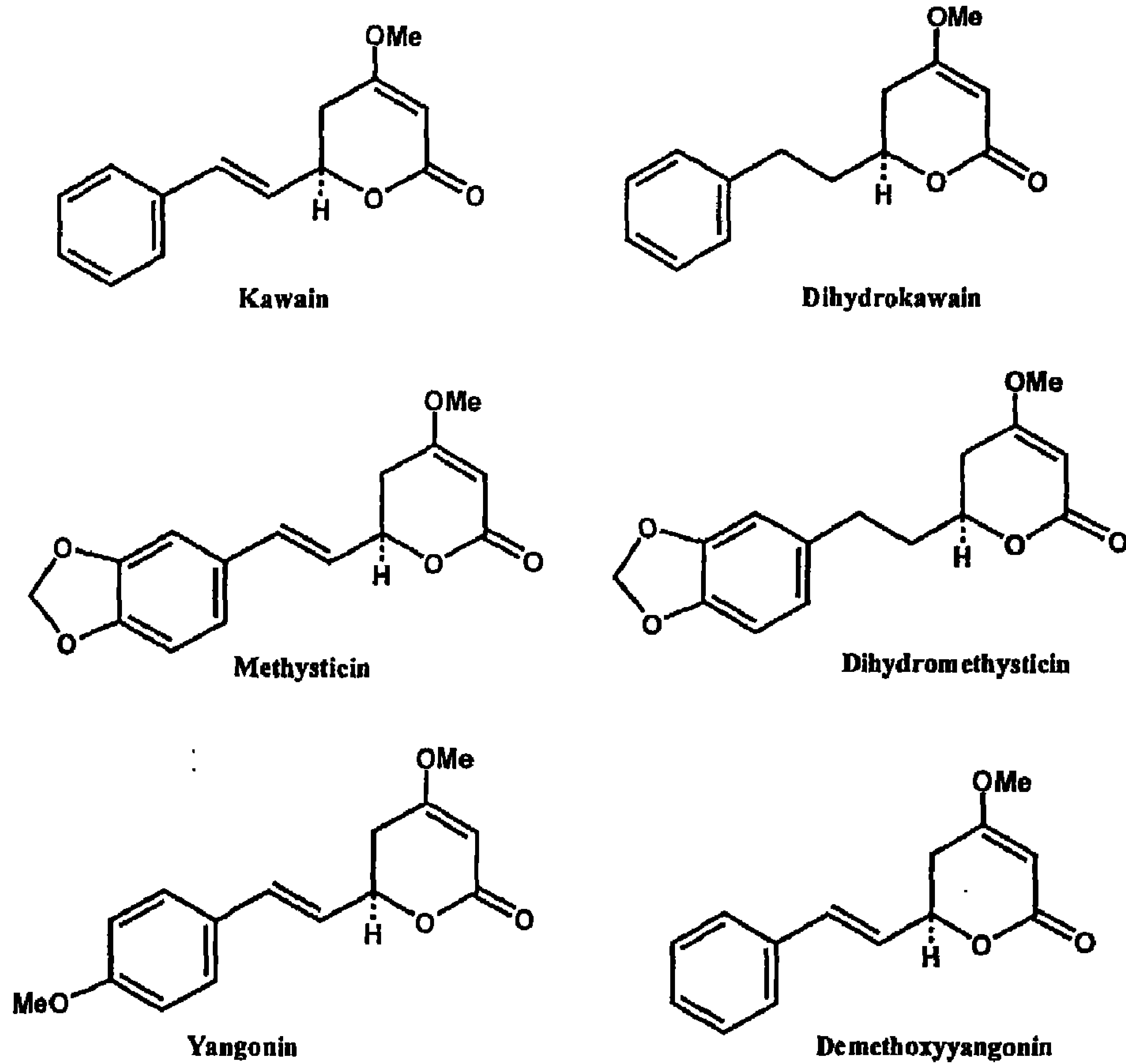
الكافا تنمو فى جزر المحيط الهادى ميلانيزيا وميكرونيزيا وبولينيزيا ويستخدم المستخلص المائى لجذور وريزومات هذا النبات منذ زمن بعيد بواسطة السكان المحليين كشراب منشط أو مسكر تحت اسم الكافا-كافا أو -kava kávа . الريزومات والجذور المجففة لهذا النبات تستخدم كعلاج عشبى يسمى

الكافا ويستخدم لعلاج القلق والتوتر العصبى والأرق والإثارة. وترجع هذه التأثيرات لمجموعة من مركبات الستيريلبيرونيات styrylpyrones والتى تسمى أيضا الكافا لاكتونات kavalactones حيث تحتوى الجذور عالية الجودة على حوالى 5-8 % من هذه المركبات. هناك على الأقل 18 مركباً تم التعرف عليها من النبات ، وأهم هذه المركبات أربعة من الإندولات enolides وهى kawain و methysticin و dihydrokawain و dihydromethysticin ومركبين من الدايإندولات dienolides هما yangonin و demethylpxyyangonin كما هو موضح فى شكل 5-15. التجارب الإكلينيكية أوضحت أن مستخلصات الكافا مزيلة للقلق وأن مركبات الكافا لاكتون لها تأثيرات مضادة للإنقباض anticonvulsive ومسكنه ومسببه لإرتخاء العضلات المركزية. العديد من هذه المركبات لها تأثير على الناقلات العصبية مثل الجلوتاميت وحمض الجاما أمينو بيوترك والدوبامين. نظراً لبعض التأثيرات الجانبية للكافا خاصة تأثيره على الكبد فقد أقترح أن المستخلص المائى والذى يستخدم تقليدياً ليس له تأثيرات جانبية أو تأثيرات طفيفة على الكبد، لكن ربما يكون الخطر فى استخدام المذيبات التجارية. كما أن المستخلص المائى يحتوى على الجلوتاثيون والذى يبدو أنه يوفر حماية من السمية عن طريق إرتباطه بمجموعة اللاكتون. ونظراً لهذا الجدل حول هذا النبات فقد تم إيقافه من الاستخدام فى السوق الأوروبية.

7. الكوركيوميندات Curcuminoids

تحتوى هذه المجموعة من المركبات على وحدتين من الفينايل بروبانويد phenylpropanoid وذرة كربون وحيدة مشتقة من المالونايل كو إنزيم أ malonyl Co-A. هذه المجموعة من المركبات موجودة فى جنس الكوركيوما

Curcuma من العائلة الزنجبيلية Zingiberaceae والذى يوجد منه 30 نوعاً فى قارة أسيا. ريزومات هذه النباتات تستخدم فى الغذاء وفى العلاج



شكل 5-15. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الستيريلبيرونيات styrylpyrones الفعالة المعزولة من نبات الكافا *Piper methysticum*.

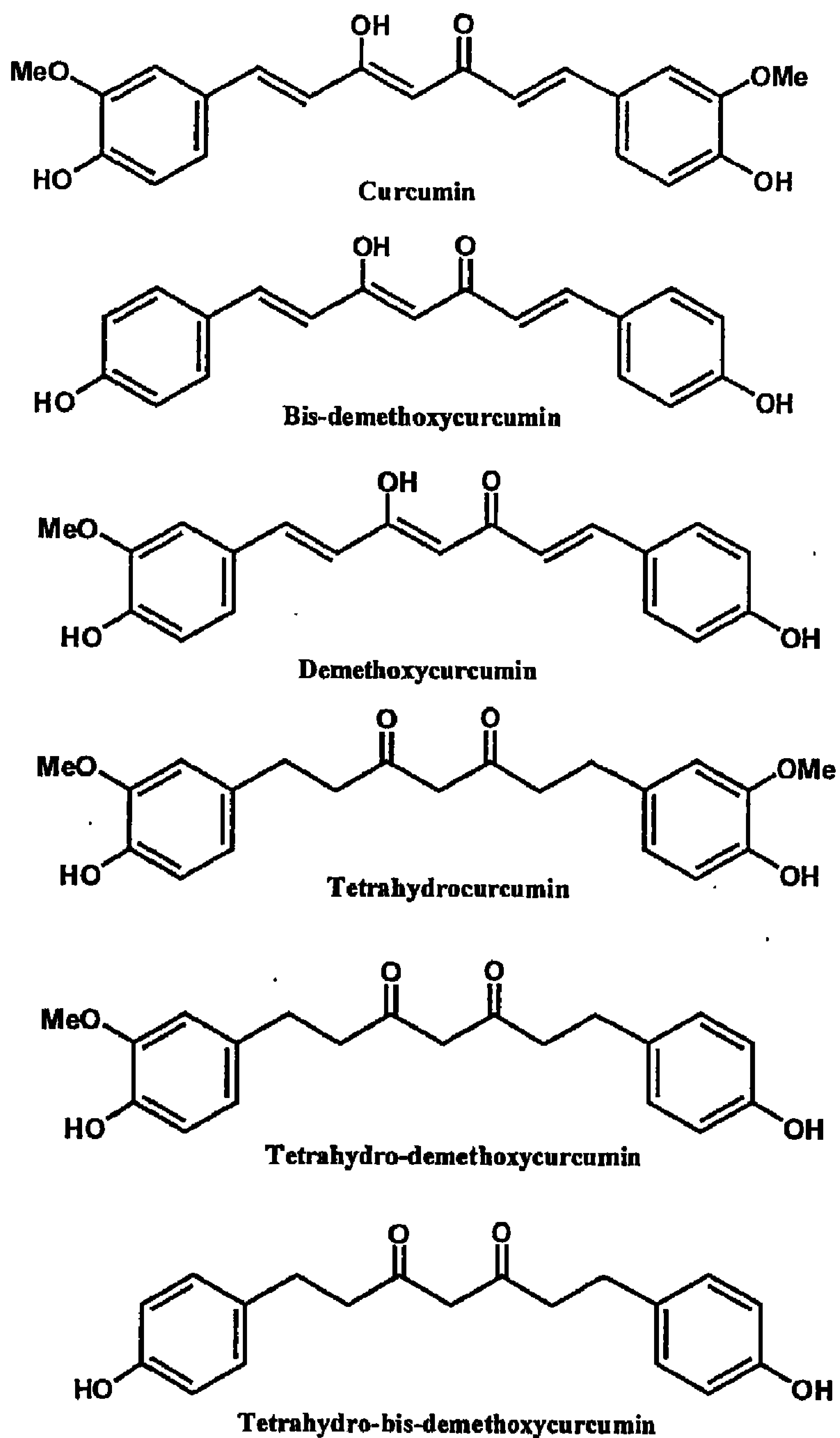
فى الطب الشعبى الصينى، هذه النباتات غالباً ما تكون عطرية وطاردة للريح وتستخدم فى علاج عسر الهضم وإلتهاب الكبد واليرقان ومرض السكرى وتصلب الشرايين والإلتهابات البكتيرية. أشهر النباتات التى تتبع هذا الجنس *C. longa* و *C. aromatia* و *C. xanthorrhiza*. مركب Curcumin هو أهم مركب فى هذه المجموعة ومن أمثلة المركبات الأخرى فى المجموعة -bis

demethoxycurcumin و demethoxycurcumin وبعض المشتقات الأخرى (شكل5–15). لهذه المجموعة من المركبات تأثيرات طبية عديدة مثل التأثير المضاد للإلتهاب والمضاد للأكسدة والمضاد لنقص المناعة anti-HIV ولها تأثيرات وقائية ومضادة للسرطان. كما أن هذه المركبات ملونة حيث أنها مسئولة عن اللون الأصفر لهذه النباتات نظراً لتبادل الروابط المزدوجة مع وجود ما يعرف conjugated system.

8. البوليكيتيدات التى تحتوى هيكل تربينى Polyketides with terpenoid building blocks

وتشمل هذه المجموعة على مركبات prenylated acylphloroglucinols مثل الأحماض المرة فى نبات حشيشة الدينار أو الحنجل hop plant أو *Humulus lupulus* و مركب hyperforin من حشيشة سانت جونس St. John`s wort أو *Hypericum preforatum* ومجموعة مركبات الكانابينويدات cannabinoids من نبات القنب الهندى أو *Cannabis sativa*، هذه المركبات غالباً غير قطبية كنتيجة لوجود الجزء التربينى وغالباً ما تنتج وتخزن فى غدد خاصة أو غدد الزغب.

المجموعة الأولى من هذه المركبات وهى الأحماض المرة من نبات حشيشة الدينار تشتق من ثلاث هياكل بنائية مختلفة هى السلاسل المتفرعة القصيرة لإسترات كو أنزيم أ والتى تشتق من ميتابولزم الأحماض الأمينية وثلاث وحدات ثنائية الكربون C2 تشتق من المالونيل كو إنزيم أ malonyl Co A ، وهذه الوحدات تكون أصل وحدة acylphloroglucinol والتى تحمل أثنتين أو أكثر من سلاسل الأيزوبنتينايل الجانبية isopentenyl والتى تشتق من ميتابولزم التربينات. مركب hyperforin (شكل 5–17) يتراكم فى غدد شفافة فى أوراق حشيشة سانت جونس ويمثل أهم مركب مضاد



شكل5-16. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الكوركيوميندات .curcuminoids

للإكتئاب فى النبات. حيث يثبط إعادة إمتصاص أو إنتقال الناقلات العصبية مثل السيروتونين serotonin والنورأدرنالين noradrenaline والدوبامين dopamine والجابا أمينو بتوتريك أسيد JABA مما يجعل هذه الناقلات تتراكم فى الفراغات بين الوصلات العصبية فى المخ. هذا يحدث بمكانيكية فريدة حيث يزيد من تركيز الصوديوم بين الخلوى وعليه يثبط فرق الجهد الناتج عن إختلاف تركيز الصوديوم واللازم لإنتقال الناقل العصبى من الشبك العصبى إلى الخلية العصبية.

النورات المؤنثة أو المخاريط لنبات حشيشة الدينار تحمل غدد زغبية والتى تحتوى على بعض المواد الطيارة والتى تشتق من التربينات والأحماض الدهنية والراتنج والذى يتكون من أحماض حشيشة الدينار المرة hop bitter acids والذى يعتبر كل من humulone و lupulane (شكل 5-17) أهم مركباتها. مخاريط هذا النبات هى أهم مكون فى البيرة حيث تعطى لها النكهة الخاصة بها خاصة الطعم المر وكذلك الأحماض المرة تعمل كمثبت للرغاوى foam stabilizes وكذلك تمنع نمو البكتيريا حيث لها تأثير مضاد للبكتيريا. كما أن لمخاريط هذا النبات تأثير مهدى خفيف ويساعد على النوم.

مركبات الكانابينويدات cannabinoids تشتق من الهكسانويال كو إنزيم أ hexanoyl Co A وثلاث جزيئات من المالونيل كو إنزيم أ malonyl Co A والمركب التربينى ذو العشر ذرات كربون الجيرانيال دايفوسفيت geranyldiphosphate. توجد هذه المركبات فى نبات القنب الهندى Indian hemp أو *Cannabis sativa* من العائلة القنبية Cannabaceae. يخزن نبات القنب الراتنج فى الغدد الزغبية والتى تكون أكثر فى الإناث عن الذكور. هذا الراتنج يحتوى على أكثر من 60 مركباً من الكانابينويدات، بالرغم من أن القليل منها هو الذى تم دراسته ، ومن أشهر المركبات فى هذه

المجموعة cannabidiol (CBD) و delta-tetrahydrocannbinol (THC) (شكل 5-17).

نبات القنب يستخدم منذ أزمنة بعيدة أى منذ حوالى 4000 سنة كعلاج نفسى أو كعلاج للإضطرابات العقلية ، ولكن الأن أصبح محرماً فى معظم دول العالم. لكن هناك بعض الزراعات من حيث نبات المنخفض التركيز من مركب delta-tetrahydrocannbinol (THC) لإنتاج الألياف والبذور الغنية فى الزيت. فى بعض دول العالم فإن الأجزاء الجافة من أزهار النبات المؤنث تسمى الماريجوانا، بينما كلمة حشيش كما يطلق فى الدول العربية هو عبارة عن الراتنج المركز. تجهيزات القنب عادة ما تستخدم عن طريق التدخين فى حين بعضها يتناول عن طريق الفم فى صورة مضغات أو غيرها.

مركب delta-tetrahydrocannbinol (THC) هو المركب الرئيسى فى نبات القنب يرتبط بمستقبلات cannabinoid فى المخ وفى الحبل الشوكى والخلايا المناعية. تناول منتجات نبات القنب تؤدى إلى الشعور بالنشوة والإسترخاء، لكن الاستخدام المتكرر يسبب الإدمان. بالرغم من أن مركب delta-tetrahydrocannbinol (THC) له بعض الإستخدمات الطبية المفيدة مثل كونه مضاد للقيء ومسكن وفاتح للشهية. كذلك يستخدم للوقاية من الغثيان خلال العلاج الإشعاعى والكيميائى وكذلك علاج متلازمة الهزال لمرضى الإيدز. فى المقابل مركب cannabidiol (CBD) له تأثير مضاد للإلتهاب ومضاد للتشنجات وللإضطرابات العقلية. هذا المركب ليس له تأثير ضار على القوى العقلية وليس له سمية وربما يقلل من التأثيرات الضارة والجانبية لمركب delta-tetrahydrocannbinol (THC).

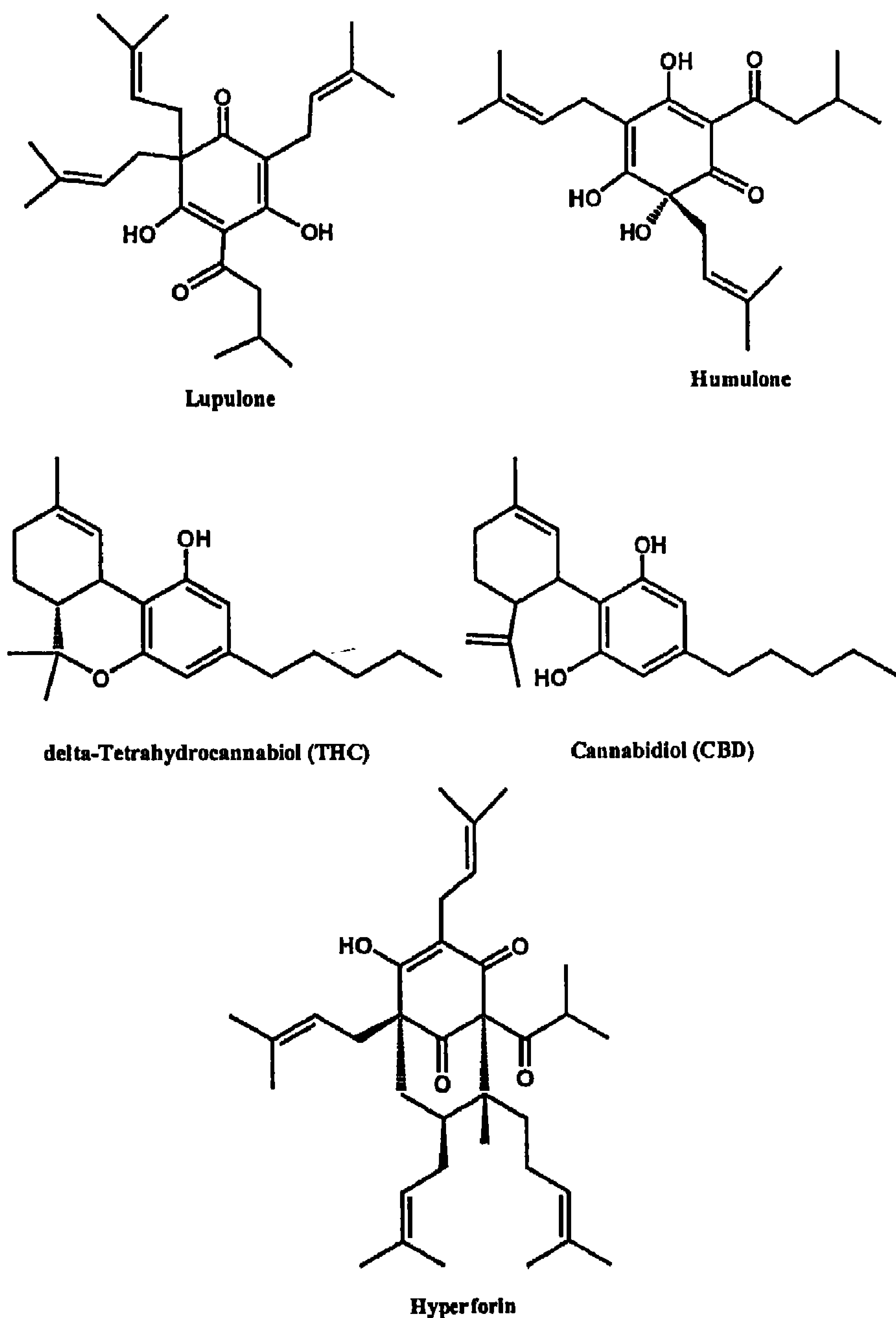
9. القلويدات البوليكيتيدية Polyketide alkaloids

المجموعة الأولى من المركبات التى تتبع هذا القسم هى قلويدات الببريدين piperidine alkaloids من نبات الشوكران hemlock أو *Conium maculatum* والذى أستخدم فى إعدام الفليسوف اليونانى سقراط. فى الغالب تخلق قلويدات الببريدين من الحمض الأمينى الليسين L-lycine ، إلا أن الهيكل الكربونى لقلويدات الببريدين فى نبات الشوكران يشتق من أربع وحدات من الأسيتيت acetate units ونجد أن النيتروجين يشتق من حمض الأنين L-alanine عن طريق نقل الأمين أو transamination. قلويدات الشوكران تتراكم فى كل أجزاء النبات لكن التركيز الأعلى يوجد فى الثمار غير الناضجة (1.6%). المركبين الرئيسين فى النبات هما γ-coniceine و coniine (شكل 5-18). بعض قلويدات الببريدين توجد فى عدد من أجناس الصبار *Aloe*. هذه المركبات لها سمية عصبية حيث تسبب الشلل و إرتعاش العضلات وتؤدى إلى الموت عن طريق فشل التنفس.

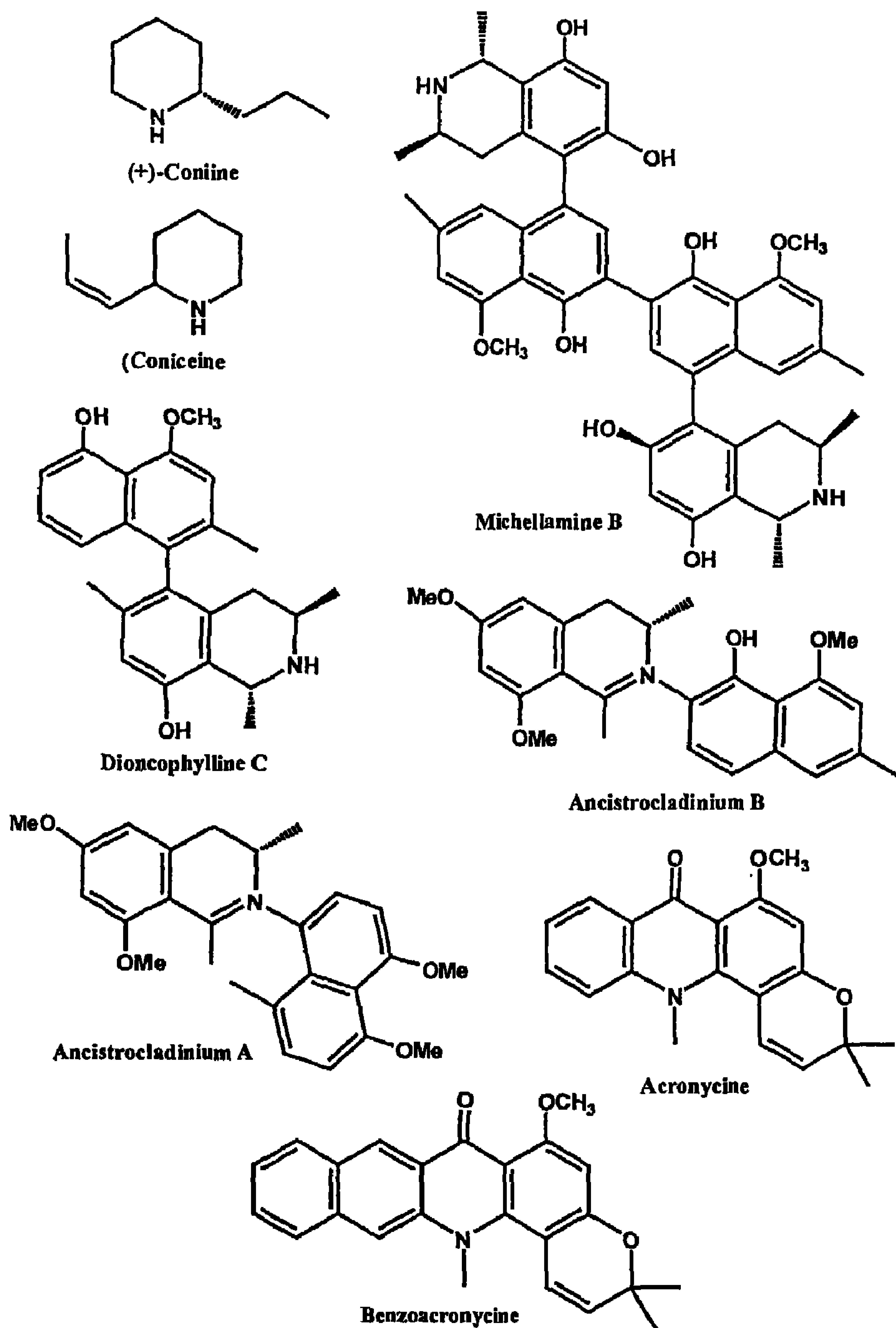
المجموعة الثانية من هذا القسم هى قلويدات naphthylisoquinoline والتى تشتق وحدات C2 من الإسيتايل كو إنزيم أ acetyl Co-A و المالونايل كو إنز malonyl Co-A وكل من شقى المجموعة naphthalene و isoquinoline يشتقا من 6 وحدات من الأسيتيت. والنيتروجين يدخل فقط على شق isoquinoline وغالباً ما يشتق من ميتابولزم الأحماض الأمينية. توجد هذه المركبات فى نباتات عائلتى Ancistroclaceae و Dioncophyllaceae . هذه المركبات أظهرت تأثيرات مانعة للتغذية للحشرات وكذلك تأثيرات مضادة للفطريات. مركب michellamine B وهو مركب دايمير diametric naphthylisoquinoline من نبات liana أو *Ancistrocladus korupensis* حيث وجد أن له تأثيرات مضادة للأيدز

قوية. بعض المركبات الأخرى التى تتبع هذه المجموعة مثل dioncophylline C و ancistrocladinium A and B (شكل 5-18) لها تأثيرات مضادة للطفيليات والليشمانيا.

المجموعة الثالثة من هذا القسم هى مركبات acridones ، وفى هذه المجموعة فإن النيتروجين وجزء من الهيكل الكربونى يشتق من N-mehtylanthraniloyl Co A والذى يشتق من خلال دورة الشيكيميت وثلاث وحدات كربون C2 تشتق من المالونايل كو إنزيم أ malonyl Co A، الهيكل الرئيسى لهذه المركبات يمكن أن يعدل بإضافة dimethylallyldiphosphate (DMAPP) والذى يكمن أن يتبعه تكوين حلقة خماسية أو سداسية. توجد هذه المجموعة بوفرة فى نباتات العائلة السذابية Rutaceae. مركب acronycine من نبات *Acronychia baueri* أظهر فاعلية ممتازة ضد خلايا السرطانية لكن لم يعطى نتائج مرضية فى التجارب الإكلينيكية. لكن مشتق هذا النبات الجديد benzoacronycine (شكل 5-18) أظهر أنه عامل الكلة قوى للحمض النووى الريبوزى (DNA) وهو الأن فى الوجة الأول phase I فى التجارب الإكلينيكية.



شكل 5-17. أمثلة لبعض مركبات البوليكيتيدات المحتوية على هياكل تربينية من مجموعتي prenylated acylphloroglucinols الكانابينويدات cannabinoids.



شكل 5-18. بعض مركبات القلويدات البوليكيتيدية ذات الأهمية البيولوجية والطبية.

المراجع

Barron D, Ibrahim RK (1996) Isoprenylated flavonoids- a survey. Phytochemistry 43: 921–982.

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 444:337–342.

Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. Nat Rev Drug Discov 5: 493–506.

Botta B, Vitali A, Menendez P, Misiti D, Delle Monache G (2005) Prenylated flavonoids: pharmacology and biotechnology. Curr Med Chem 12:717–739.

Briskin DP (2000) Medicinal Plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. Plant Phys 124:507–514.

Dewick PM (2009) Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311-417.

Didry N, Dubreuil L, Pinkas M (1994) Activity of anthraquinonic and naphthoquinonic compounds on oral bacteria . Pharmazie 49:681–683.

Dixon RA (2004) Phytoestrogens. Annu Rev Plant Biol 55:225–261.

Dixon RA, Ferreira D (2002) Molecules of interest. Genistein. Phytochemistry 60:205–211.

Dixon RA, Paiva NL (1995) Stress-induced phenylpropanoid metabolism . Plant Cell 7:1085–1097.

Duffy C, Perez K, Partridge A (2007) Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. CA Cancer J Clin 57: 260–277.

Feild TS, Lee DW, Holbrook NM (2001) Why leaves turn red in autumn. The role of anthocyanins in senescing leaves of red-osier dogwood. Plant Physiol 127:566–574.

Goese M, Kammhuber K, Bacher A, Zenk MH, Eisenreich W (1999) Biosynthesis of bitter acids in hops. A 13 C-NMR and 2 H-NMR study in the building blocks of humulone. Eur J Biochem 263:447-454.

Hackman RM, Polagruto JA, Zhu QY, Sun B, Fujii H, Keen CL (2008) Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. Phytochem Rev 7:195–208.

Harborne JB , Baxter H (1999) The handbook of natural flavonoids, vols 1 and 2 . Wiley, Chichester

Harborne JB, Williams CA (2000) Advances in flavonoid research since 1992 . Phytochemistry 55:481–504.

Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ (2002) Flavonoids antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. J Nutr Biochem 13:572–584.

Heubl G, Bringmann G, Meimberg H (2006) Molecular phylogeny and character evolution of carnivorous plant families in Caryophyllales -revisited . Plant Biol 8:821–830.

Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA (2003) Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature 425:191–196.

Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR (2004) Biological properties of curcumin - cellular and molecular mechanisms of action. Crit Rev Food Sci Nutri 44:97–111.

Karppinen K, Hokkanen J, Tolonen A, Mattila S, Hohtola A (2007) Biosynthesis of hyperforin and adhyperforin from amino acid precursors in shoot cultures of Hypericum perforatum. Phytochemistry 68:1038-1045.

Léonce S, Kraus-Berthier L, Golsteyn RM, David-Cordonnier MH, Tardy C, Lansiaux A, Poindessous V, Larsen AK, Pierré A (2006) Generation of replication-dependent doublestrand breaks by the novel N2-G-alkylator S23906-1. Cancer Res 66:7203–7210.

Mo Y, Nagel C, Taylor LP (1992) Biochemical complementation of chalcone synthase mutants defines

a role for flavonols in functional pollen. Proc Natl Acad Sci USA 89:7213–7217.

Morales M, Ros Barcelo A, Pedreno MA (2000) Plant stilbenes: recent advances in their chemistry and biology, Adv. Plant Physiol. 3:39–70.

Müller WE (2003) Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. Pharmacol Res 47:101–109.

Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD (2006) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. Phytochemistry 67:1849–1855.

O'Hagan, D (1991) *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, New York.

Ponte-Sucre A, Faber JH, Gulder T, Kajahn I, Pedersen SE, Schultheis M, Bringmann G, Moll H (2007) Activities of naphthylisoquinoline alkaloids and synthetic analogs against Leishmania major. Antimicrob Agents Chemother 51:188–194.

Reynolds T (2005) Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. Phytochemistry 66:1399–1406.

Rice-Evans C (2001) Flavonoid antioxidants. Curr Med Chem 8:797–807.

Soelberg J , Jørgensen LB , Jäger AK (2007) Hyperforin accumulates in the translucent glands of *Hypericum perforatum*. Ann Bot 99:1097–1100.

Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) Plant-derived Natrual Products: Synhesis, function And Applications, Springer Science Business Media, LLC, New York, pp. 3-50.

Srinivas G, Babykutty S, Sathiadevan PP, Srinivas P (2007) Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative Ingredient to an antitumor agent. Med Res Rev 27:591–608.

Stevens JF, Page JE (2004) Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health ? Phytochemistry 65:1317–1330.

Thomson RH (1987) Naturally occurring quinones, vol III , Chapman & Hall, London.

Thomzik JE, Stenzel K, Stöcker R, Schreier PH, Hain R , Stahl DJ (1997) Synthesis of a grapevine phytoalexin in transgenic tomatoes (*Lycopersicon esculentum* Mill.) conditions resistance against *Phytophthora infestans* . Physiol Mol Plant Pathol 51:265–278.

Tokunaga T, Takada N, Ueda M (2004) Mechanism of antifeedant activity of plumbagin, a compound concerning the chemical defense in carnivorous plant . Tetrahedron Lett 45:7115–7119.

Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG (1980) Constituents of *Cannabis sativa* L . XVII. A review of the natural constituents. J Nat Prod 43:169 -234.

Veitch NC (2007) Isoflavonoids of the Leguminosae. Nat Prod Rep 24:417–464.

Whittona PA, Laua A, Salisbury A, Whitehouse J, Evans CS (2003) Kava lactones and the kava-kava controversy. Phytochemistry 64:673–679.

Winkel-Shirley B (2001) Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. Plant Physiol 126:485–493.

Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz KT, Helfand SL, Tatar M, Sinclair DA (2004) Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. Nature 430:686–689.

الباب السادس

الفينايل بروبانيدات

Phenylpropanoids

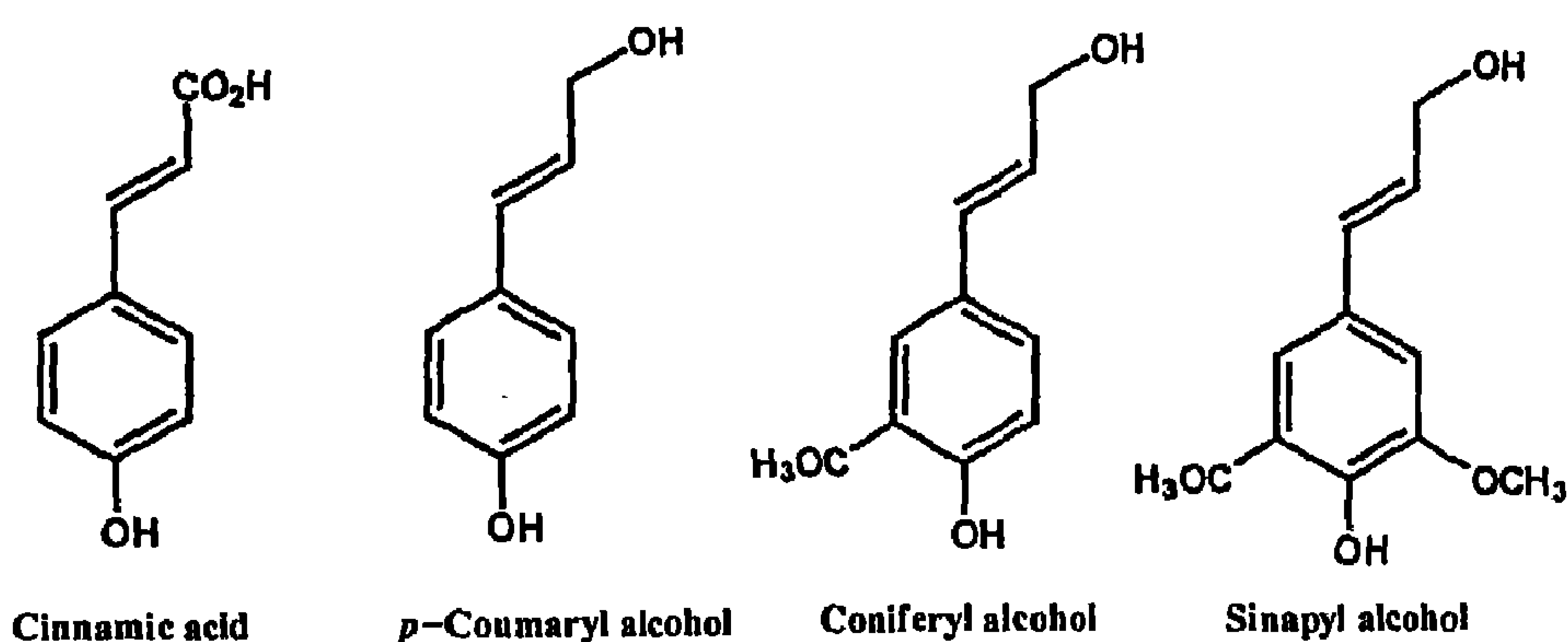
1. مقدمة

تشتق هذه المجموعة من المركبات من الحمض الأمينى الفينايل ألانين L-phenylalanine أو التيروسين L-tyrosine . وترجع تسميتها إلى لوجود ست ذرات الكربون المكونة لحلقة الفينايل وثلاث ذرات الكربون المكونة لسلسلة البروبين الجانبية فى حمض السيناميك cinnamic acid والذى يخلق من الأحماض الأمينية السابقة كخطوة أولى لتخليق مركبات الفينايل بروبانيدات. وتتكون هذه المجموعة من عدد من الأقسام مثل إسترات ومشتقات حمض السيناميك cinnamic acid derivatives ومركبات اللجنانات lignans ومركبات اللجنينات lignins ومركبات الفينايل بروبين phenylpropenes ومركبات الكومارينات coumarins والتى تشترك جميعها فى الهيكل الكربونى C6C3. هذه المركبات غالباً ما تكون أروماتية مع وجود مجموعة هيدروكسيل على الوضع "بارا" وفى حالة وجود مجموعة هيدروكسيل أخرى فإنها توجد مجاورة للمجموعة الأولى أى على الوضع "أورثو". هذه المركبات تنتج بواسطة عدد كبير من النباتات حيث أنها تكون العديد من البولمرات الأساسية فى النبات ، كما أنها توفر الحماية للنباتات من الأشعة فوق البنفسجية وكمواد دفاعية للنبات ضد أكلات الأعشاب والممرضات النباتية. كما لبعض هذه المركبات دور فى عملية التلقيح حيث أن بعضها لها ألوان متعددة وروائح جذابة. وجد أن عدد من هذه المركبات ينتج من النباتات عند التعرض للظروف

غير المناسبة مثل المهاجمة بالكائنات الحية الدقيقة والجروح والتعرض للأشعة فوق البنفسجية والملوثات.

2. اللجنانات Lignans

تتكون هذه المجموعة من المركبات من كحولات حمض السيناميك أو ما يعرف بـ hydroxyl cinnamic acid alcohols والتى يطلق عليها monolignols مثل β-coumaryl و coniferyl و sinapyl (شكل 6-1) حيث تتكون هذه المجموعة من إتحاد وحدتين من الكحول من الذرة المركزية فى السلاسل الجانبية لهما. وعند إرتباط وحدتين من الكحولات فى وضع مختلف فإن الناتج تكون مركبات neolignans، وهناك أيضًا مركبات norlignans والذى يحدث فيها فقد لأحد ذرات الكربون الأخيرة فى السلسلة الجانبية لأحد الكحولات.

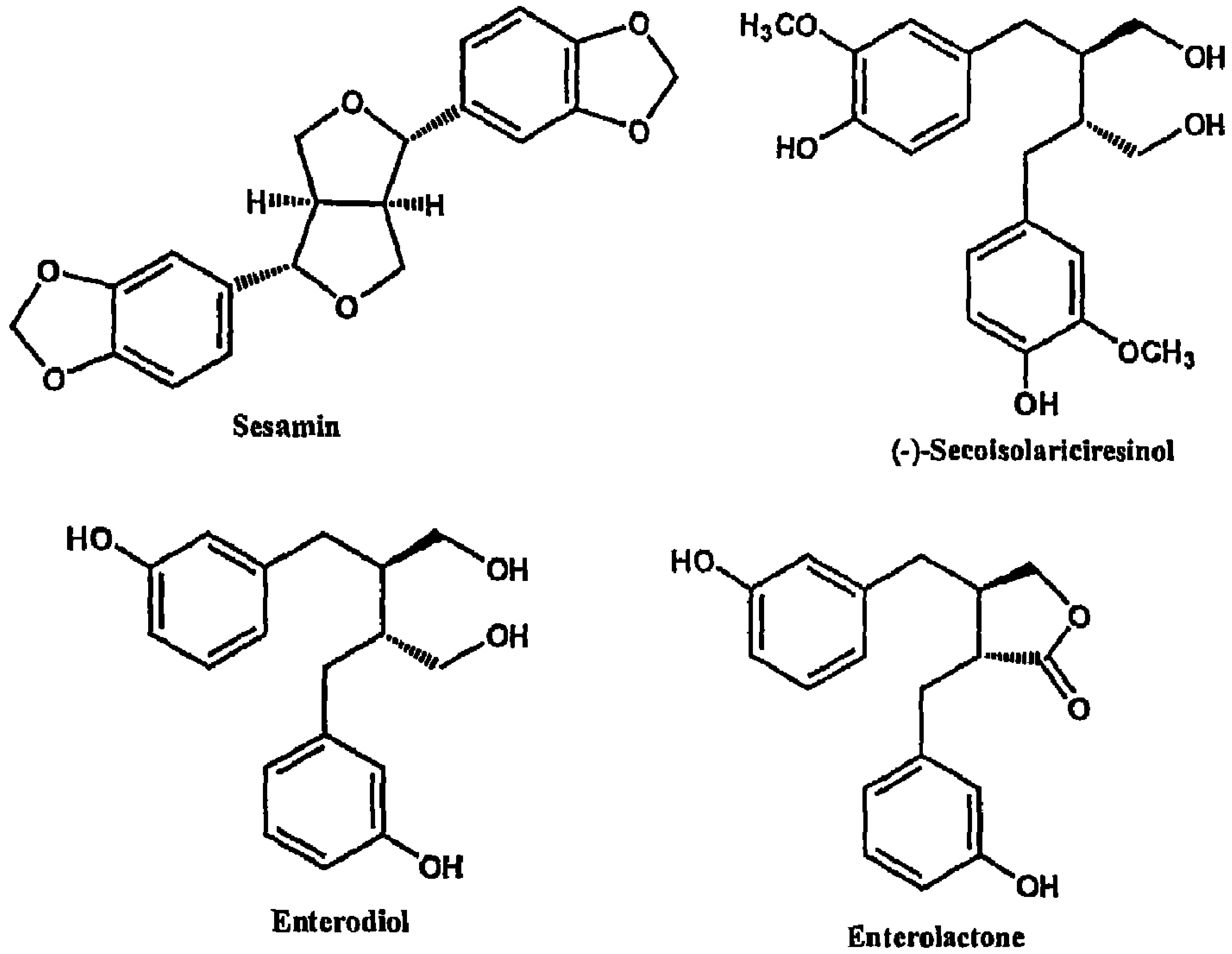


شكل6-1. التركيب الكيميائى لحمض السيناميك والكحولات المشتقة منه والتى تخلق منها مركبات اللجنانات.

توجد مركبات اللجنانات lignans فى 70 عائلة نباتية ولهذه المركبات تأثيرات مضادة للفطريات والبكتيريا والفيروسات لذلك يعتقد أن لهذه المركبات دور فى النظام الدفاعى للنبات ضد الكائنات الحية الدقيقة الممرضة للنبات

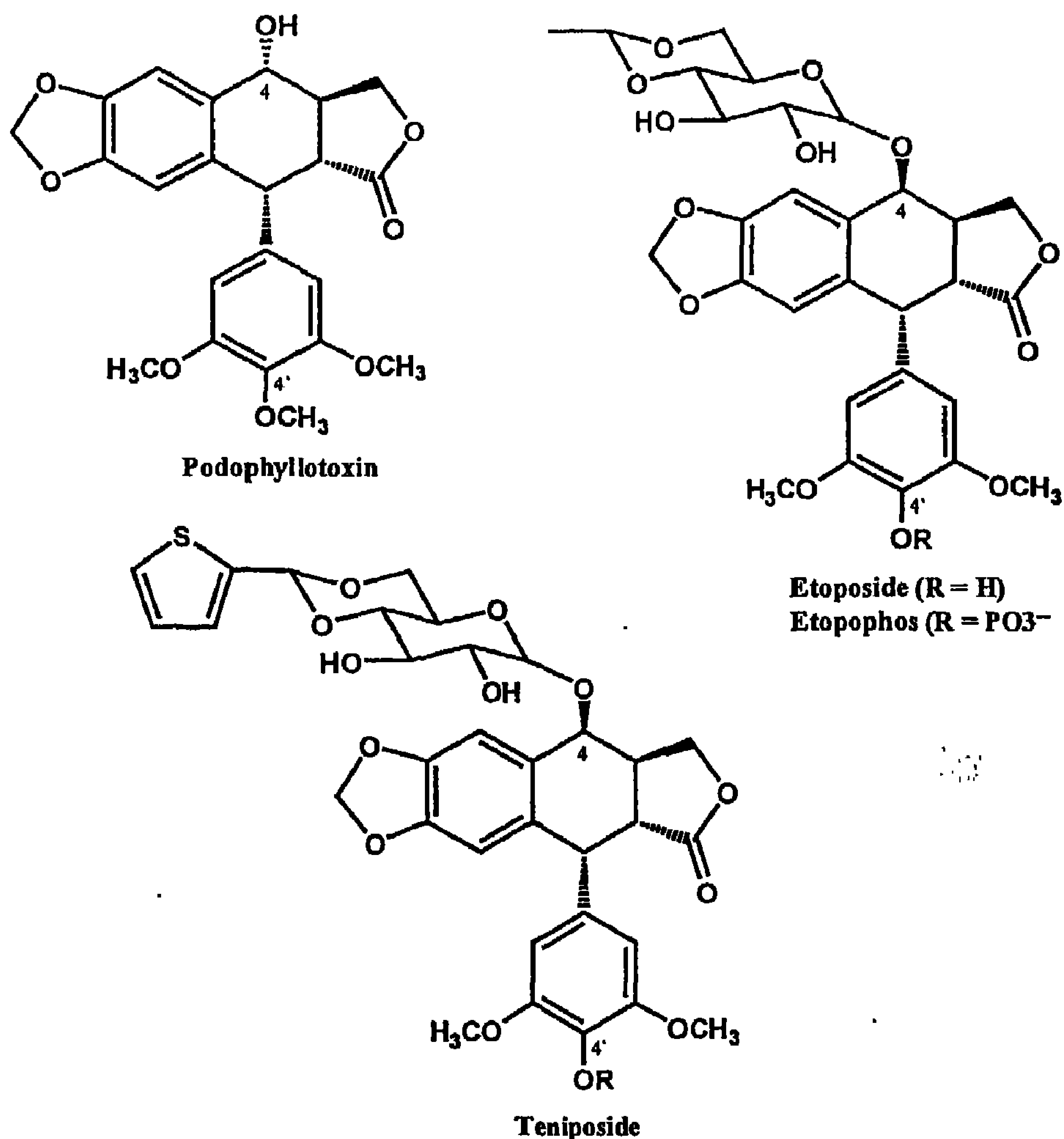
وأكلات الأعشاب. وتوجد هذه المركبات فى كثير من الأطعمة مثل البذور الزيتية والحبوب الكاملة والفاكهة والخضروات. ومن المصادر الغنية باللجنانات بذور الكتان وبذور السمسم وهى تحتوى على أكثر من 0.3 مجم/100جم، مركب secoisolariciresinol هو المركب الرئيسى فى بذور الكتان فى حين مركب sesamin هو المركب الرئيسى فى بذور السمسم (شكل6-2). عدد من مركبات اللجنانات النباتية تتحول بواسطة الكائنات الحية الدقيقة فى الأمعاء إلى اللجنانات الثديية مثل entrodiol و entrolactone وهذين المركبين يعتبران من الفيتوإستروجينات phytoestrogens الضعيفة ويعملان على زيادة تركيز الهرمونات الجنسية المرتبطة بالجليبولين فى البلازما وتغير من تركيز الهرمونات الأسترويديه وذلك بالتنافس على الإنزيمات المحللة لها. يعتقد أن إستهلاك الوجبات الغنية اللجنانات هامة للصحة وتقلل من مخاطر التعرض لسرطان القولون والثدى. وحيث أن الغذاء الغنى باللجنانات عادة ما يحتوى على بعض المركبات الأخرى ذات الأهمية الطبية مثل الألياف والمركبات عديدة الفينول لذلك فمن الصعب القول بأن هذه التأثيرات الطبية راجعة فقط لمركبات اللجنانات.

من المركبات الهامة فى هذه المجموعة مركب podophyllotoxin من نبات *Podophyllum peltatum* أو *P. hexandrum* من العائلة البارباديدية Berberidaceae والذى له سمية خلوية قوية cytotoxic. هذا المركب له نفس مكانيكية التأثير البيولوجى لمركبات القلويدات الأندولية التربينية vinblastine وvincristine ، حيث أنه يثبط إنقسام الخلية بالإرتباط مع التيبيولين tubulin ويمنع عملية البلمرة. ويستخدم هذا المركب لعلاج البثور أو الثأليل لكنه سام عند استخدامه جهازياً.



شكل 6-2. بعض مركبات اللجنانات النباتية والثديية.

مشتقات مركب podophyllotoxin الأقل سمية مثل etoposide و etopophos و teniposide (شكل 6-3) تحضر صناعياً من -`4 demethylpodophyllotoxin حيث تكون مختلفة فى الشكل الفراغى عند ذرة كربون 4. هذه التغيرات تؤدى إلى طريقة فعل مضادة للسرطان جديدة حيث تثبط معقد topoisomerase-DNA مثل مركب camptothecin لكن هذه المركبات تهاجم topoisomerase II بدلاً من topoisomerase I كما فى حالة مركب camptothecin. مركبات etoposide و teniposideتستخدم مخلوطة مع بعض العقاقير الأخرى فى علاج سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الخصية وبعض الأمراض الليمفاوية. مركب teniposide يستخدم لعلاج سرطان الدم الحاد فى الأطفال.



شكل 6-3. التركيب الكيميائى لبعض مركبات اللجنانات ذات الأهمية الطبية.

3. اللجنينات Lignins

تشتق كلمة لجنين lignin من الكلمة اللاتينية lignum والتى تعنى خشب wood ، ويمكن وصف اللجنين على أنه بولمر ثلاثى الأبعاد يتكون من وحدات الفينايل بروبان phenylpropane. هذه الوحدات هى عبارة عن كحولات مشتقة من حمض السيناميك ويسمى البولمر الناتج monolignols وتؤخذ البولمرات المتكونة حروف على حسب الكحول التى تتكون منه فمثلاً

monolignols H لكحول P-hydroxyphenyl و monolignols G لكحول guaiacyl و monolignols S لكحول syrinyl وتقسم اللجنينات إلى ثلاث أقسام على حسب الوحدات الداخلة فى تركيب البولمر وهى 1) لجنينات الخشب الناعم أو soft wood lignins أو gymnosperm أو تسمى guaiacyl lignins حيث تتكون من وحدات coniferyl . 2) لجنينات الخشب الصلب أو hard wood lignins أو angiosperm أو تسمى guaiacyl-syringyl lignins ويتكون من وحدات coniferyl وsinapyl ويوجد هذا النوع فى الخشب الصلب. 3) graminaceous lignins وتتكون من وحدات *p*–coumaryl. بالرغم من أن العديد من الدراسات التى أجريت على معرفة التركيب الكيميائى للجنينات فإن التركيب الكيميائى للجنينات لم يعرف كاملاً بالرغم من معرفة الوحدات التى تتكون منها البولمرات وطريقة إتصالها ببعضها. شكل 6-4 يوضح تصور لتركيب اللجنين فى شجرة الحور.

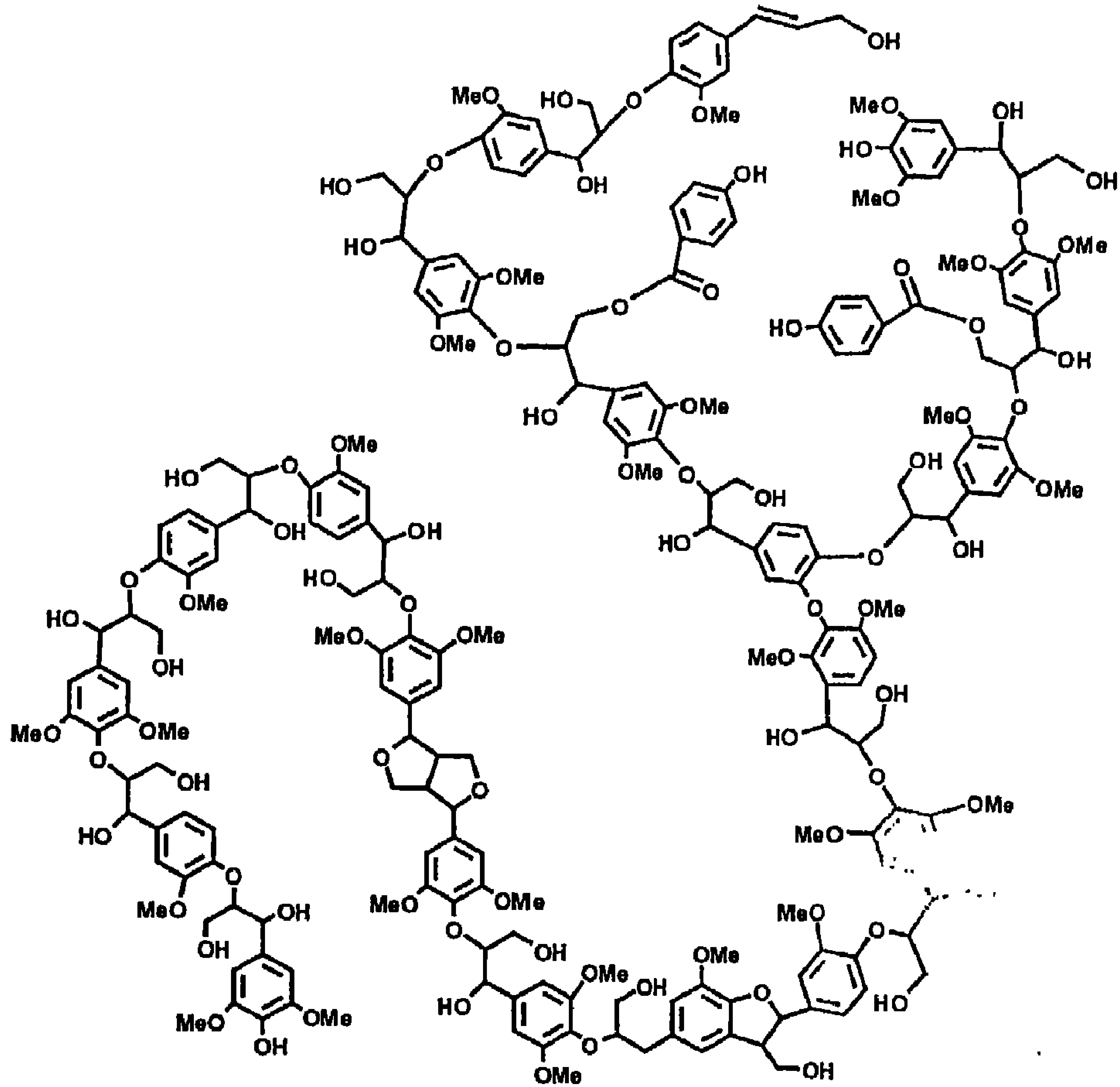
يعتبر اللجنين ثانى أكثر المواد البيولوجية الموجودة فى الطبيعة بعد السليلوز والهيميسليلوز ويكون حوالى 15-25% من الوزن الجاف للنباتات الخشبية. هذه الجزيئات الكبيرة لها دور هام لربط الألياف ببعضها، كما أنها تقلل دخول الماء خلال جدر خلايا الخشب أو الخشب الزيلم لذا فهى تلعب دوراً هاما فى إنتقال الماء والمغذيات بين أجزاء النبات المختلفة. كما تلعب اللجنينات دوراً هاماً فى حماية النباتات من التحطم بإعاقة دخول الإنزيمات المحللة إلى الخلايا.

ومن الناحية الإقتصادية فإن اللجنين هام جداً لجودة الأخشاب لكنه غير مرغوب فى صناعة الورق وذلك لإن أكسدته تؤدى إلى إصفرار الورق لذلك تجرى بعض العمليات للتخلص منه قبل صناعة الورق. مركبات اللجنين لا تهضم بواسطة المجترات وعليه تقلل من هضم الأعلاف وإمتصاص المغذيات.

كما يجب أيضا إزالة اللجنين من النباتات التى تحتوى على اللجنوسليلوز قبل استخدامها فى إنتاج الوقود الحيوى biofuels لإنه يعيق تحطم وإستخلاص السليلوز. بعض الطرق المحتملة لإنتاج الوقود الحيوى من النباتات المحتوية على اللجنوسليلوز هو إنتاج نباتات معدلة وراثياً تحتوى على نسب مختلفة من اللجنين، وكذلك استخدام الإنزيمات المحطمة للجنين من الفطريات والبكتيريا.

4. الفينايل بروبينات Phenylpropenes

عملية الإختزال لحمض السيناميك إلى كحول السيناميل المقابل ينتج منها العديد من مشتقات الفينايل بروبينات أى أن هذه المجموعة تشتق من حمض السيناميك. وهى مركبات متطايرة محبة للدهون ولها روائح مميزة وتعتبر هذه المركبات أحد المكونات الرئيسية للزيوت الطيارة مع مركبات benzenoids والتربينات terpenoids . هذه المركبات الطيارة لها دور كبير فى
حيث أنها تعمل على جذب الملقحات وكذلك تعمل على إنتشار البذور، كما تعمل هذه المركبات كمواد دفاعية، حيث تقوم بالدور الدفاعى إما بطريقة مباشرة أو بطريقة غير مباشرة وذلك بمنع التغذية والسمية للحشرات والكائنات الحية الأخرى التى تهاجم النبات، أو بطريقة غير مباشرة وذلك بجذب المتطفلات على الحشرات وذلك فى حالة تفاعلات tritrophic interaction أو عن طريق إرسال رسائل تحذيرية للنباتات المجاورة بوجود الخطر. العديد من المركبات المتطايرة لها تأثيرات مضادة للبكتيريا ومضادة للفطريات.



شكل 6-4. تصور للتركيب الكيميائى للجنين فى شجرة الحور كما تم إقتراحه بواسطة دراسات الرنين النووى المغناطيسى.

الزيوت الطيارة التى تحتوى phenylpropene توجد فى عائلات مثل العائلة الخيمية Appiaceae وعائلة القرفة Lauraceae وعائلة الكافور Myrtaceae. العديد من النباتات التى تحتوى مركبات phenylpropene أستخدمت منذ أزمنة قديمة فى البهارات والعلاج بالأعشاب. السينامالدهيد cinnamaldehyde هو المركب الرئيسى فى زيت قلف القرفة cinnamon أو *Cinnamomum zeylanicum* من عائلة القرفة Lauraceae والذى يستخدم على نطاق واسع فى البهارات ومكسبات النكهات والطعم. قلف الساق

الطازج معروف أنه يحتوى كميات كبيرة من السيناميل أسيتيت cinnamyl acetate حيث نجد أن السينامالدهيد يتحرر من السيناميل اسيتيت عن طريق عملية التخمر والتى تعتبر جزء من عمليات تجهيز قلف الساق للاستخدام التجارى. أوراق القرفة cinnamon تحتوى على كميات كبيرة من الإيوجنول eugenol وكميات أقل من cinnamaldehyde (شكل 6-5). مركب eugenol هو المركب الرئيسى فى زيت القرنفل cloves أو *Syzygium aromaticum* من عائلة الكافور Myrtaceae والذى يتستخدم لسنوات عديدة كمخدر ومسكن لألام الأسنان وكذلك فى صناعة نكهات الأطعمة.

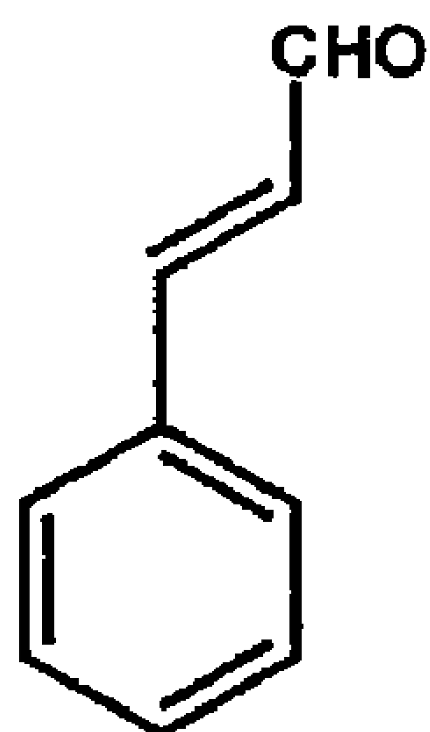
مركب myristicin (شكل 6-5) من نبات جوزة الطيب nutmeg أو *Myristica fragrans* من العائلة المرستيكية (البسباسية) Myristicaceae هو مثال لمركبات allylphenol والذى يوجد فى المواد المكسبة للنكهات، هذا المركب معروف تاريخياً باستخدامه فى علاج الإضطرابات العقلية mild hallucinogen وذلك عن طريق تناول جوزة الطيب. هذا المركب ربما يحدث له تحول داخل الجسم بإضافة مجموعة أمين amination ليعطى مشتقات تشبه مركبات amphetamines وهى المركبات التى تزيد من اليقظة والتركيز. مركب anethole هو المركب الرئيسى فى زيت اليانسون anise أو *Pimpinella anisum* من العائلة الخمية Umbelliferae وزيت اليانسون النجمى *Illicium ansium* من عائلة Illiciaceae وزيت الشمر fennel أو *Foeniculum vulgare* من العائلة الخيمية.

وجود مركبات البروبانيل propenyl components فى بعض النباتات التى تستخدم فى التوابل مثل القرفة واليانسون وجوزة الطيب والسسافراس أو sassafras أو *Sassafras albidum* قلل من استخداماتها التجارية بدرجة ما حيث أظهرت بعض المركبات مثل safrole و methyleugenol و

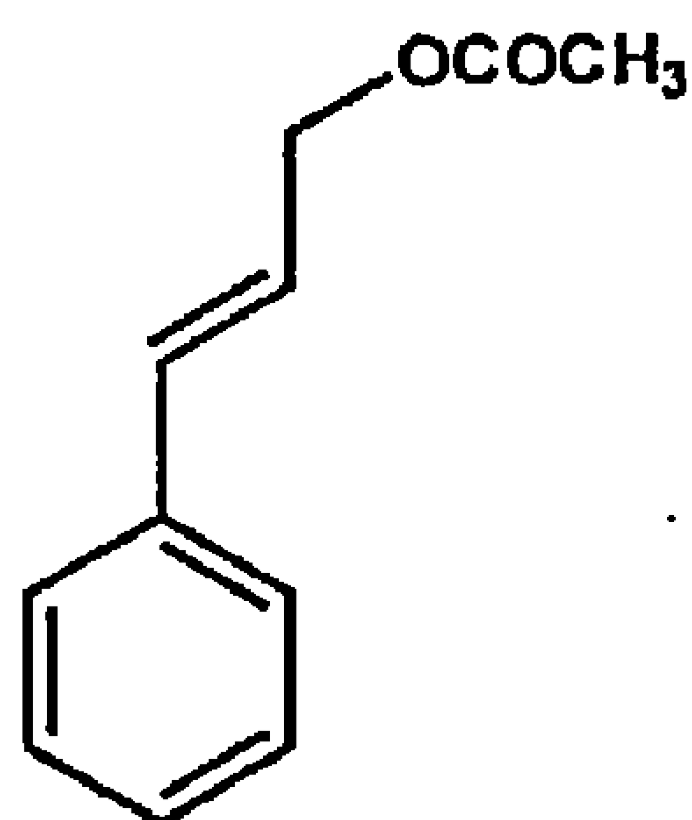
estragole (شكل 6-5) تأثيرات سرطانية ضعيفة فى التجارب المعملية على حيوانات التجارب. لكن هذه المركبات تحتاج إلى تنشيط حيوى أو bioactivation بإضافة مجموعة هيدروكسيل hydroxylation ثم إضافة الكبريت sulfation.

5. البينزينويدات Benzenoids

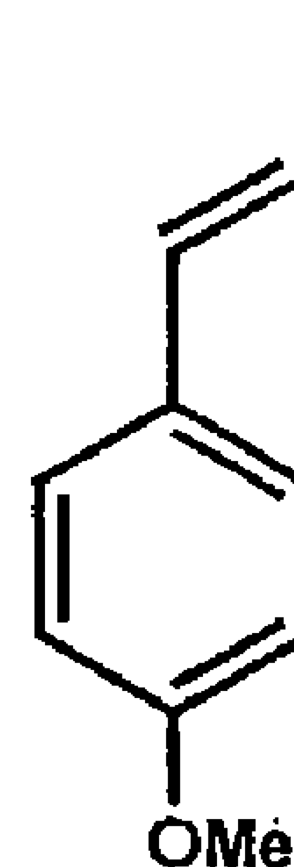
تعتبر هذه المركبات مشتقات لحمض البنزويك وهى مركبات بسيطة التركيب لذلك فليس من المستغرب أن تخلق هذه المركبات من خلال مسارات تخليق حيوى عديدة ومتنوعة، فمثلاً نجد أن طرق تخليق المركب الواحد تختلف من نبات لأخر وكذلك داخل النبات الواحد يمكن للمركب أن يخلق بأكثر من طريقة. ويرمز لهذه المركبات أو تأخذ الهيكل البنائى C6C1 إشارة للحلقة الأروماتية السداسية والسلسلة الجانبية وحيدة ذرة الكربون. بعض أحماض الهيدروكسى بنزويك hydroxybenzoic acids مثل حمض الجاليك gallic acid و 4-hydroxybenzoic acid تتكون مباشرة من المركبات الوسطية فى دورة تخليق الشيكيميت shikimate مثل 3-hydroxyshikimic acid و chorismic acid. والطريق الأخر لتخليق هذه المجموعة من المركبات يكون من حمض السيناميك وذلك بكسر الرابطة المزدوجة وفقد ذرتين من الكربون من السلسلة الجانبية وهى العملية التى تعرف بتقصير السلسلة الجانبية. كذلك فإن حمض 4-كيوماريك 4-coumaric acid ربما يعمل كبادىء لتخليق 4-hydroxybenzoic acid وحمض الفيروليك ferulic acid يعمل كبادىء لتخليق حمض الفانيلليك vanillic acid.



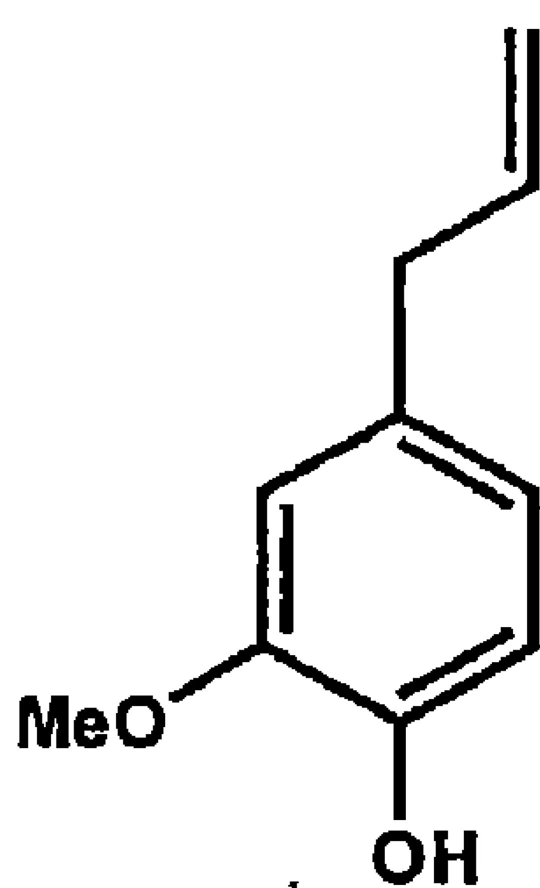
Cinnamaldehyde



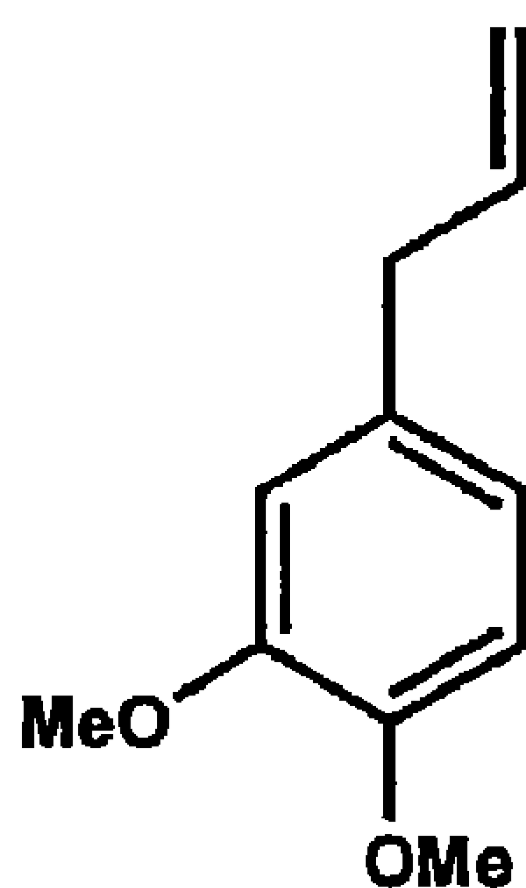
Cinnamyl acetate



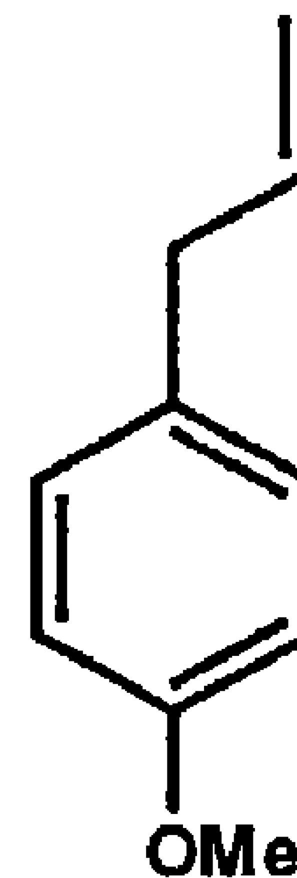
Anethole



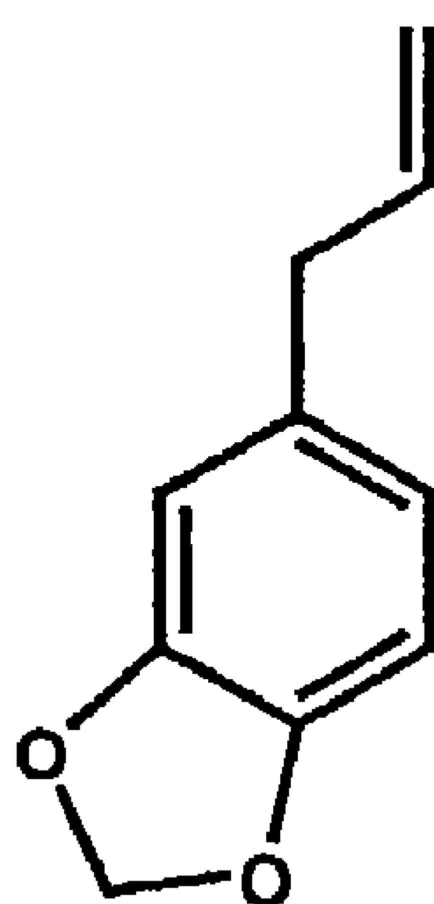
Eugenol



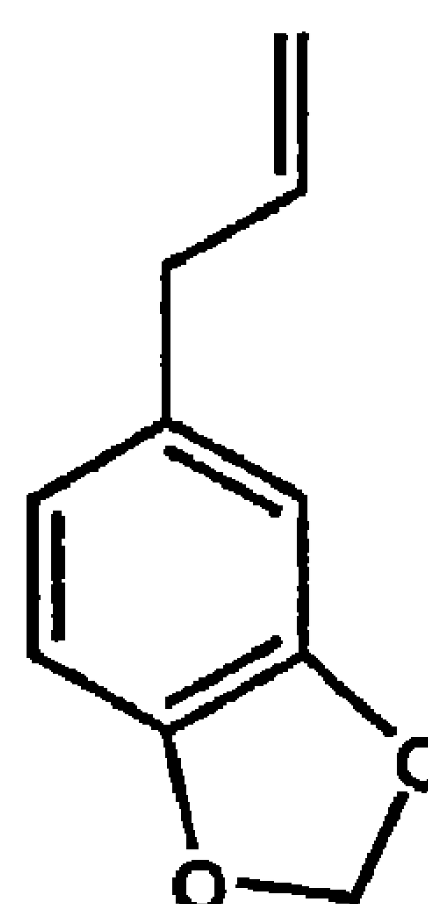
Methyleugenol



Estragole



Safrole



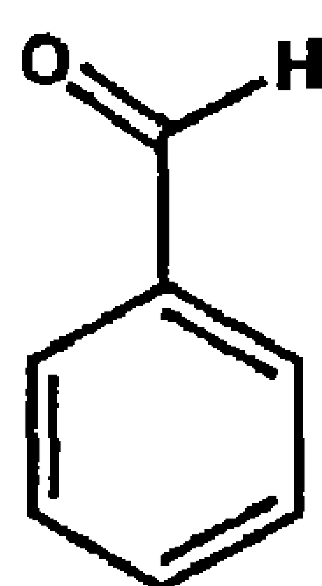
Myristicin

شكل 6-5. أمثلة لبعض مركبات الفينايل بروبينات phenylpropenes الموجودة فى زيوت النباتات شائعة الاستخدام فى البهارات ومكسبات الطعم.

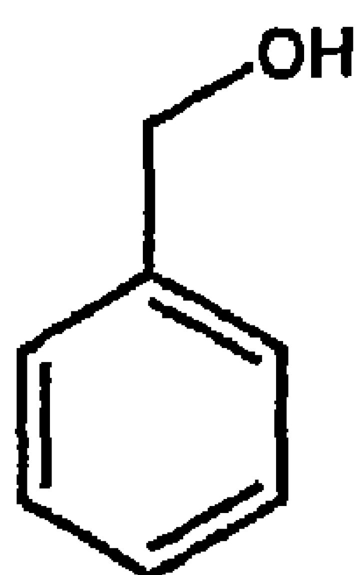
مركبات البينزينويدات تشارك فى إعطاء الروائح المميزة للعديد من الأزهار، فعلى سبيل المثال مركب methylbenzoate هو المكون الأساسى للرائحة فى زهرة البتوينا Petunia. بعض المركبات الأخرى من هذه المجموعة تعطى روائح للأزهار مثل البنزالدهيد benzaldehyde والبنزايل أسيتيت benzyl acetate والميثايل ساليساليت methylsalicylate (شكل6-6). المركب الأخير هو المسئول عن الرائحة المميزة والتأثير المسكن لنبات الغلطيرية الكندية *Gaultheria procumbens* من عائلة الإريكاسيا Ericaceae والذى يستخدم لسنوات لتخفيف الألام. مركب salicin وهو مشتق من كحول salicyl alcohol وهذا المركب يوجد فى العديد من أجناس الصفصاف willow أو *Salix* species من عائلة Salicaceae وهو المركب المسئول عن التأثير المسكن والخافض للحرارة لقلف الصفصاف والذى يستخدم لسنوات عديدة كما أن هذا المركب يعطى نموذج لتحضير حمض acetylsalicylic acid أو الأسبرين aspirin (شكل 6-6) شائع الاستخدام كمسكن للألام.

6. الكيومارينات Coumarins

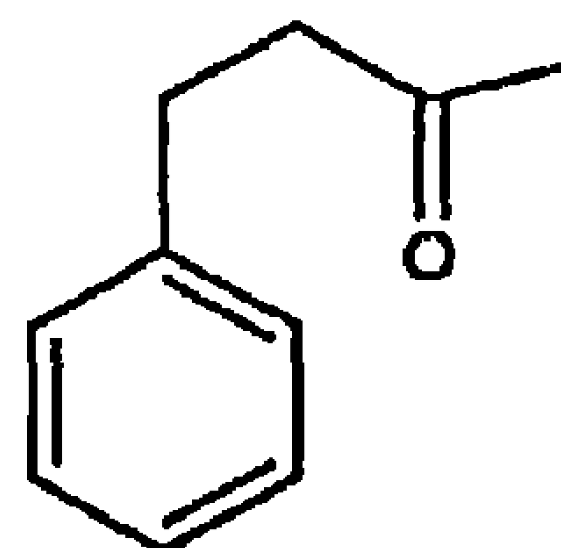
إضافة مجموعة هيدروكسيل إلى حمض السيناميك على الوضع "أورثو" للسلسلة الجانبية ليكون حمض الكيوماريك 2-coumaric acid أو الوضع "بارا" ليكون حمض 4-كيوماريك 4- coumaric acid تعتبر خطوة هامة لتخليق مركبات الكيومارينات coumarins. حيث يتكون من هذين الحمضين مركبى coumarin و umbelliferone كما هو موضح فى شكل 6-7. مركب umbelliferone يحدث له إضافة هيدروكسيل ليكون مركب aesculetin ثم يحدث له إضافة ميثايل ليكون scopoletin والذى يرتبط بالجلوكوز ليعطى scopolin.



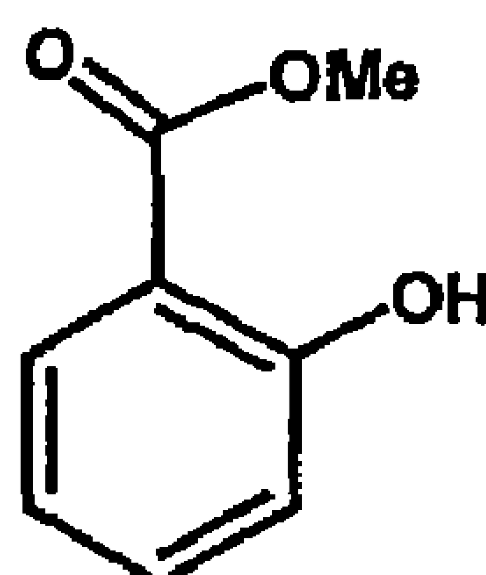
Benzaldehyde



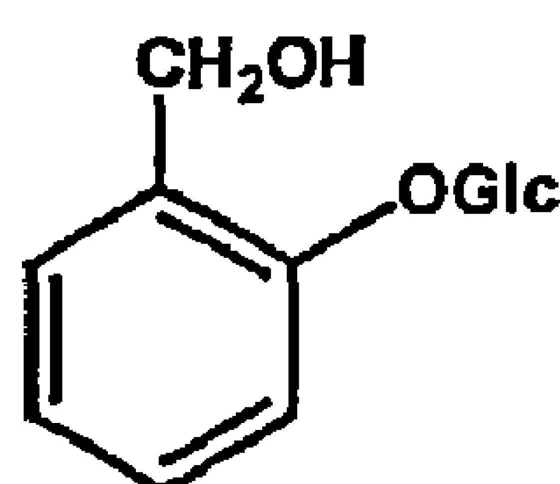
Benzyl alcohol



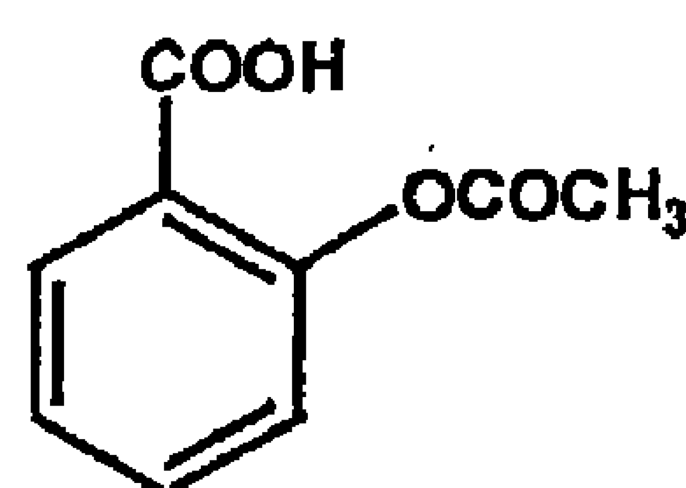
benzyl acetate



Methyl salicylate



Salicin



Asprin
(Acetylsalicylic acid)

شكل 6-6. أمثلة لبعض مركبات البينزينويدات Benzenoids.

الكيومارينات واسعة الإنتشار فى النباتات سواء كانت فى صورة حرة أو فى صورة جليكوسيدات وهى شائعة التواجد فى عائلات Unbelliferae و Rutaceae. مركب الكيومارين coumarin يوجد فى البرسيم الحلو sweet clover أو *Melilotus alba* من العائلة البقولية Fabaceae وهو الذى يعطى رائحة القش حديث القطع new-mown hay ومن خلال ذلك يمكن التأكد من أن النبات يحتوى على جليكوسيدات حمض 2-كيوماريك 2-coumaric acid glycosides وأن الكيومارين هو الذى يتصاعد نتيجة للتحلل الإنزيمى وتكوين حلقة اللاكتون أثناء تحطم أو ضرر جدر الخلايا أثناء عمليات الحصاد والتداول. كما أنه أذا سمح للبرسيم الحلو أن يتخمر فإن مركب 2-هيدروكسي كيومارين 2-hydroxycoumarin سوف ينتج أو يتكون من حمض 2-كيوماريك 2-coumaric acid وهذا المركب يمكن أن

يتفاعل مع الفورمالدهيد والذى عادة ما يتكون نتيجة للتحطم الميكروبى ليعطى مركب dicoumarol وهذا المركب له قدرة كبيرة على منع تجلط الدم والذى يمكن أن يسبب نزيف داخلى وموت للحيوانات. هذا المركب هو الصورة الأولية لمجموعة مركبات الوارفارين warfarins المعروفة كمبيدات قوارض وكذلك للأدوية التى تعمل على سيولة الدم.

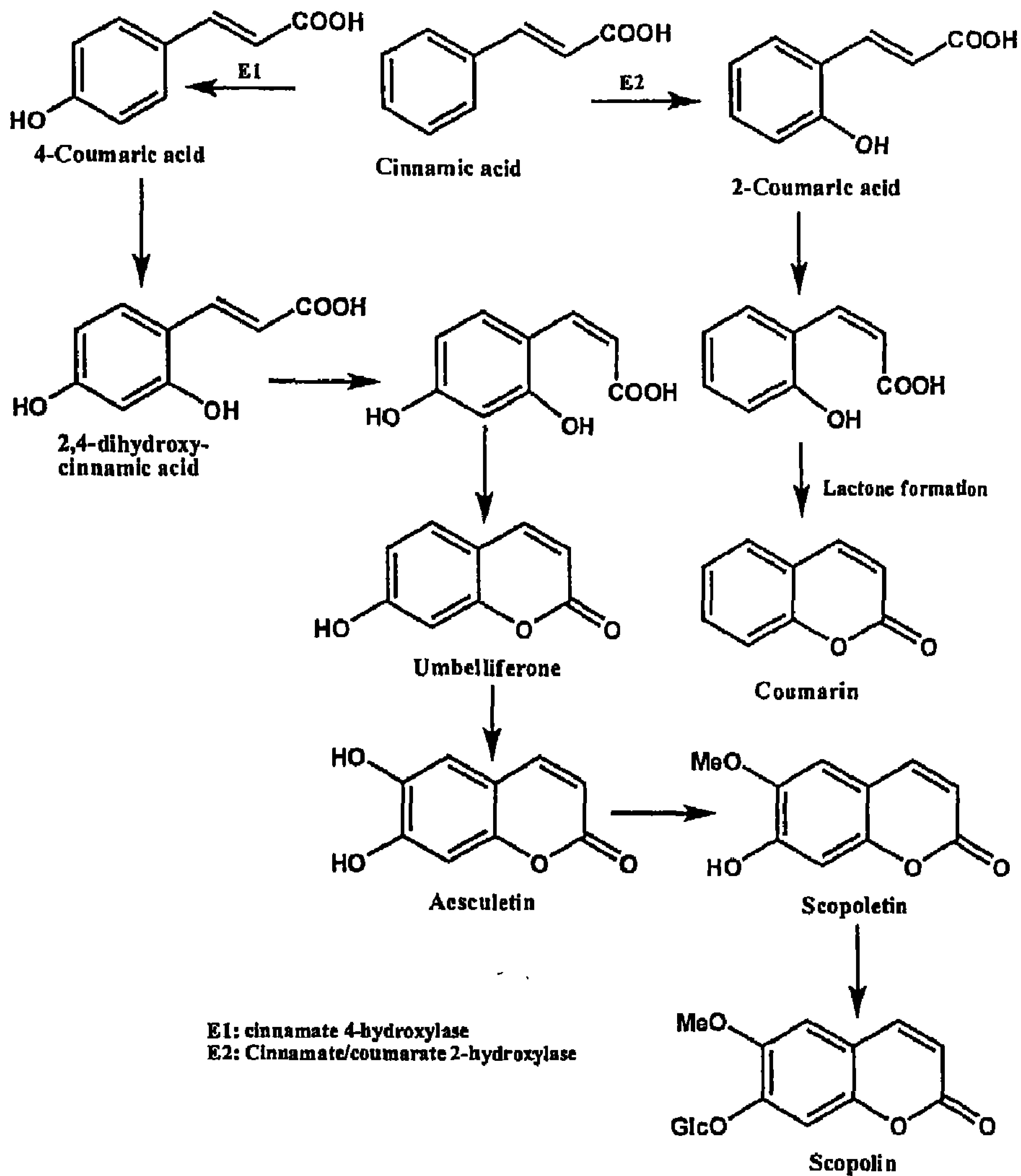
الدايكيومارول والوارفارين Dicoumarol and warfarin

لوحظ موت بعض الحيوانات بعد تغذيتها على غذاء ملوث بنبات sweet clover أو *Melilotus officinalis* من العائلة البقولية نتيجة لحدوث نزيف. أدت هذه الظاهرة إلى إكتشاف مركب الدايكيومارول dicoumarol أو bishydroxycoumarin (شكل 6-8) حيث يتداخل هذا المركب مع فعل فيتامين K ويسبب فقد قدرة الدم على التخثر، وعليه فإن إى جرح بسيط قد يسبب نزيف داخلى شديد.

المشتقات المحضرة من مركب dicoumarol إستخدمت كمانعات لتجلط الدم فى علاج الجلطات thrombosis والتى إذا حدث تجلط للدم فإنه قد تحدث خطورة على حياة المريض. مركب الورافارين warfarin ومركب acenocoumarol هى مشتقات محضرة من هذا المركب. الجرعة العالية من warfarin يمكن أن تعالج بإعطاء المريض فيتامين K1. مركب الوارفارين تم تطويره أولاً كمبيد قوارض وتم استخدامه لسنوات عديدة لمكافحة الفئران بعد تناول الغذاء المعامل بالوارفارين فإن الفئران تموت عن طريق حدوث نزيف داخلى haemorrhage ، بعض المركبات الأخرى التى أستخدمت كمبيدات قوارض تشمل coumachlor الكوماكلور والكوماتيترالييل coumatetralyl (شكل 6-8). مع زيادة حالات المقاومة فى الفئران لمركب الوارفارين حيث وجد أن سبب المقاومة هو قدرة الفئران على إنتاج فيتامين K بواسطة الكائنات

الحية الدقيقة الموجودة فى أمعائها فإنه تم تطوير مركبات جديدة معدلة مثل difenacoum و brodifacoum و bromadiolone و flocoumafen(شكل 6-8) والتى أظهرت فاعلية أقوى من الوارفارين وكذلك أظهرت فاعلية ضد الفئران المقاومة للوارفارين. ينتج عن هذه المركبات بعض الحروق أو إلتهابات شديدة أو تقرحات شديدة serious blistering . من الناحية الطبية يمكن أن تستخدم فى تحفيز صبغات الجلد أو صبغ الجلد skin pigmentation وعلاج الصدفية psoriasis.

يوجد مجموعة أخرى من مركبات الكيومارين تسمى الفوركيومارين furocoumarins وتشمل هذه المجموعة مركبات psoralen و bergapten و xanthotoxin و isopimpinellin (شكل 6-9). مركبات psoralen و bergapten والمركبات القريبة لهما تسمى الفوركيومارين الخطية linear furocoumarins تمييزاً لها عن المركبات غير الخطية والتى تسمى angular furocoumarins مثل angelicin . مركبات الفوركيومارين أو ما يسمى psoralens أحياناً تسبب مشاكل الإنسان حيث تسبب حساسية الإنسان للأشعة فوق البنفسجية



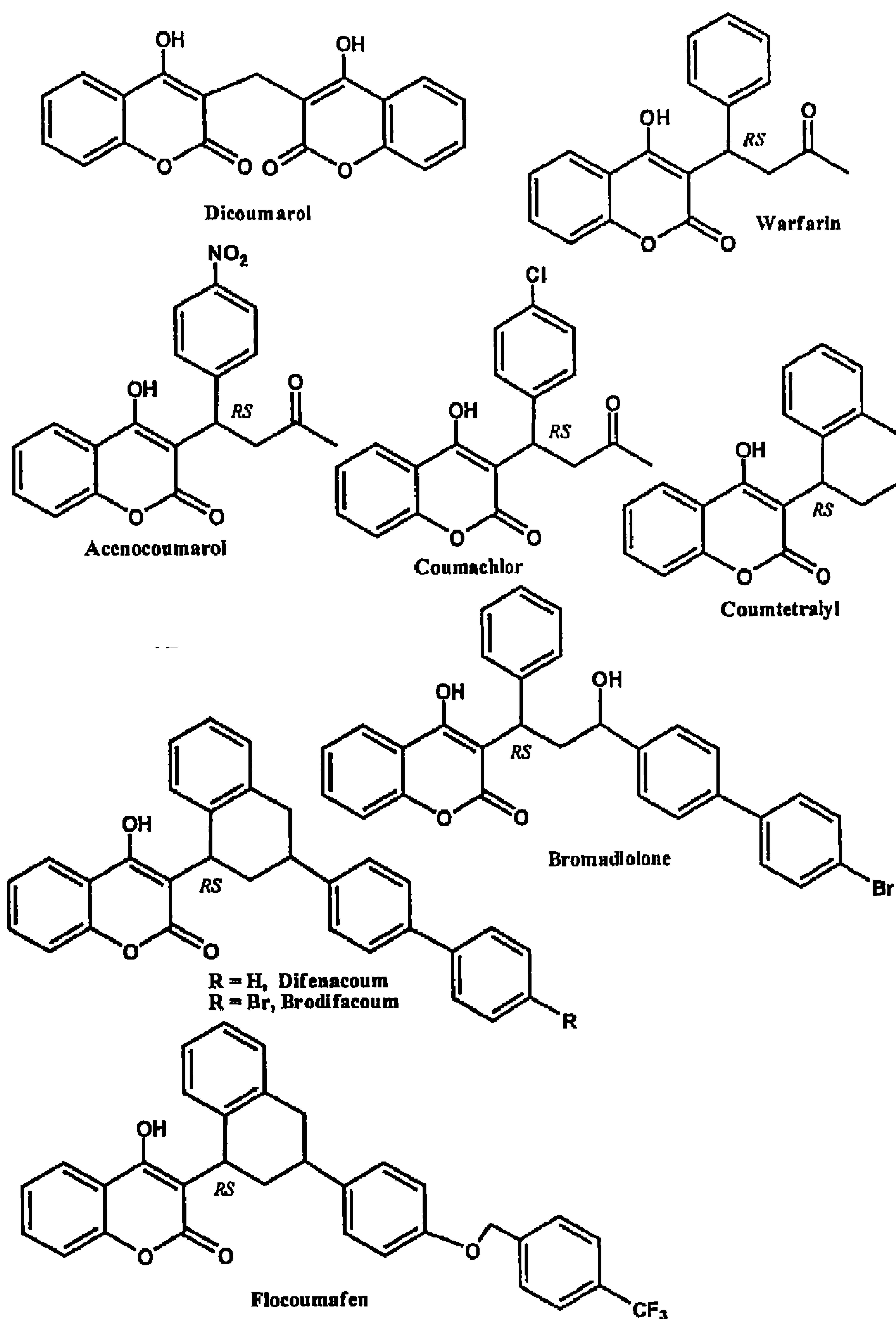
شكل 6-7. تخليق بعض مركبات الكيومارينات من حمض السيناميك.

البسورالينز Psoralens

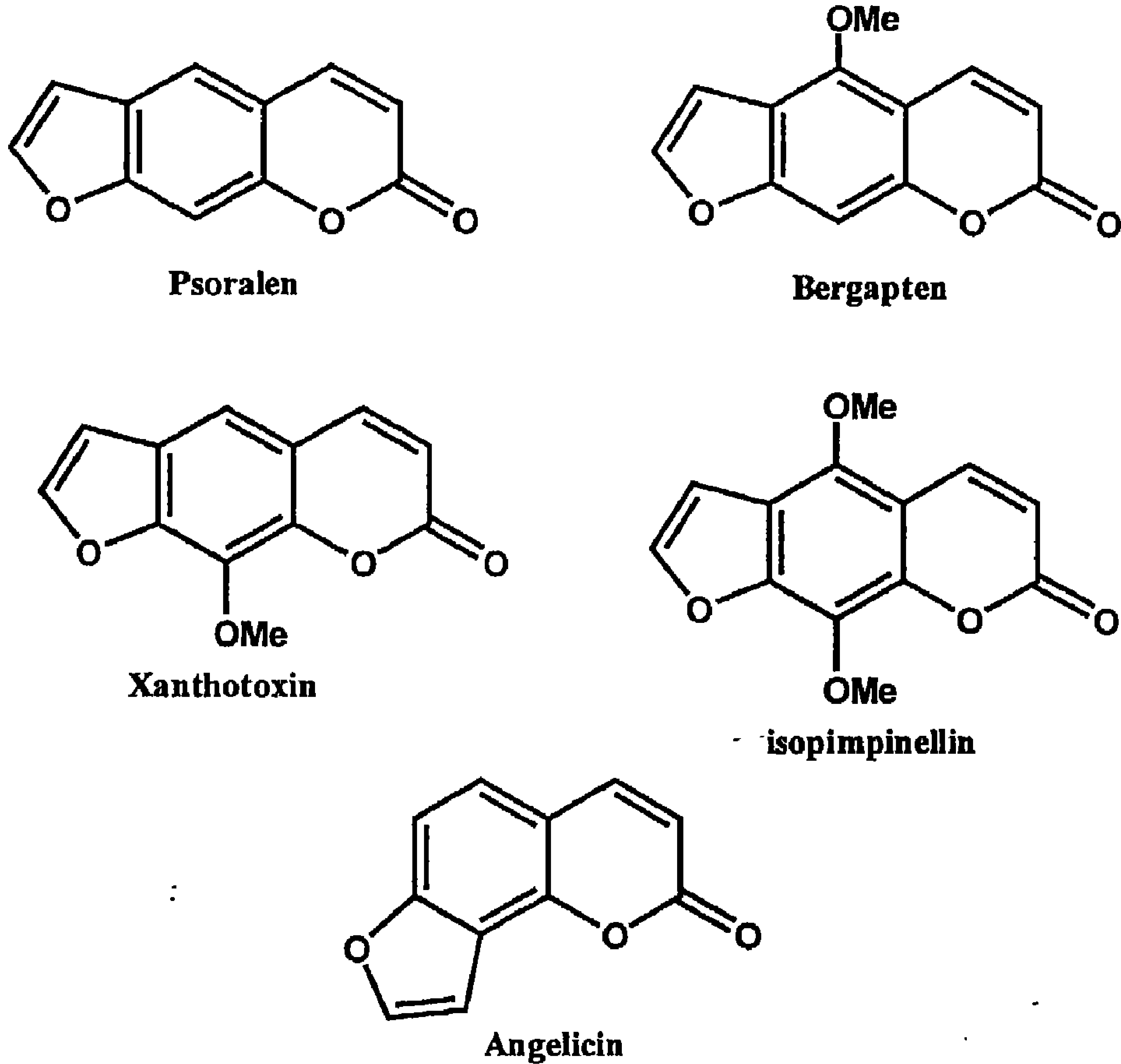
مركبات psoralens هى مركبات فوركيومارين خطية leaner furocoumarins وهى واسعة الإنتشار فى النباتات خاصة فى العائلة الخمية umbelliferae والعائلة السذبية Rutaceae. أشهر هذه المركبات هى psoralen و bergapten و xanthotoxin و isopimpinellin (شكل

6-9). النباتات التى تحتوى هذه المركبات أستخدمت موضعياً أو جهازياً (عن طريق الفم) لتحفيز صبغات الجلد skin pigmentation وتسمير البشرة suntanning. زيت البرجموت Bergamot oil والذى يتم الحصول عليه من قشر نبات البرجموت *Citrus aurantium* spp *bergamia* من العائلة السذبية Rutaceae يحتوى على ما يصل إلى 5% من مركب bergapten وغالباً ما يستخدم فى تحضير تجهيزات صبغ أو تسمير الجلد suntan preparations. مركب psoralen والذى يحتوى على مجموعة كروموفورية chromophore فإنه يمتص الأشعة فوق البنفسجية مما يحفز تكوين صبغة الملانين melanin. ثمار نبات *Ammi majus* من العائلة الخمية Unbelliferae والتى تحتوى على مركب xanthotoxin يستخدم طبياً ليساعد على عودة اللون للجلد فى حالات البقع الشديدة blemishes أو ما يعرف vitiligo . حيث تعطى جرعة من مركب methoxsalen يليها التعرض للأشعة الفوق بنفسجية طويلة الموجة لكن لابد من الحذر لتقليل الجروح وتكوين المياة الزرقاء وسرطان الجلد.

مشكلة الحساسية هذه قد تظهر أثناء تداول بعض النباتات المحتوية على مركبات الفوركيومارين fourcoumarins، مثل نبات الكرفس celery أو *Apium graveolens* من العائلة الخمية وهو عادة لا يحتوى على هذا النوع من المركبات لكن العدوى أو الإصابة بفطر *Sclerotinia sclerotiorum* يحفز تخليق هذه المركبات مثل xanthotoxin وغيرها. وجد أن العمال الزراعيين اللذين يتداولون هذه النباتات المصابة أصبحوا حساسين للتعرض للأشعة فوق البنفسجية ويعانون من الحروق الشمسية والتى يطلق عليها photophytodermatitis. نبات البقدونس المصاب يمكن أن يظهر نفس التأثير. أيضاً نبات السذب rue أو *Ruta graveolens* من العائلة السذبية وعشبة الخنزير العملاقة giant hogweed أو *Heracleum*



شكل 6-8. التركيب الكيميائى لبعض مركبات الكيومارين الطبيعية والمحضرة صناعياً.



شكل 6-9. أمثلة لمركبات الفوركيومارين fourcoumarins.

mantegazziaum من العائلة الخيمية والتى تحتوى على مركبات psoralen وbergapten وxanthotoxin يمكن أن تسبب نفس التأثير غير المرغوب وكذلك تسبب تقرحات سريعة خاصة عشبة الخنزير. جدير بالذكر أن درجة الحساسية لمركبات الفوركيومارين fourcoumarin تختلف بين الأفراد.

المراجع

Adler, E (1977) Lignin - Past, Present and Future. *Wood Science and Technology* **11** (3). p. 169-218.

Adlercreutz H (2007) Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* **44**, 483 – 525.

Anterola AM and Lewis NR (2002) Trends in lignin modification: a comprehensive analysis of the effects of genetic manipulations/mutations on lignification and vascular integrity. *Phytochemistry* **61**, 221–294.

Apers S, Vlietinck SA and Pieters L (2003) Lignans and neolignans as lead compounds. *Phytochem Rev* **2**, 201–217.

Baldwin IT, Halitschke R, Paschold A, von Dahl CC and Preston CA (2006) Volatile signaling in plant-plant interactions: "talking trees" in the genomics era . *Science* **311**, 812 – 815.

Boerjan W, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis . *Annu Rev Plant Biol* **54**, 519–546.

Boerjan W, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis. *Annu Rev Plant Biol* **54**, 519–546.

BoerjanW, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis. *Annu Rev Plant Biol* **54**, 519–546.

Botta B, Delle Monache G, Misiti D, Vitalia A and Zappia G (2001) Aryltetralin lignans: chemistry,

pharmacology and biotransformations. *Curr Med Chem* **8**, 1363–1381.

Bourgaud F, Hehn A, Larbat R, Doerper S, Gontier E, Kellner S and Matern U (2006) Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochem Rev* **5**, 293–308.

Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi AB, Rouabhia M, Mahdouani K and Bakhrouf A (2007) The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzigium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytother Res* **21**, 501–506.

Davin LB and Lewis NG (2003) An historical perspective on lignan biosynthesis: monolignol, allylphenol and hydroxycinnamic acid coupling and downstream metabolism. *Phytochem Rev* **2**, 257–288.

Davin LB and Lewis NG (2005) Lignin primary structures and dirigent sites. *Curr Opin Biotechnol* **16**, 407–415.

Dewick PM (2009) Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311-417.

Dixon RA and Paiva NL (1995) Stress-induced phenylpropanoid metabolism . *Plant Cell* **7**, 1085–1097.

Dixon RA and Reddy MSS (2003) Biosynthesis of monolignols. Genomic and reverse genetic approaches. *Phytochem Rev* **2**, 289–306.

Dixon RA, Chen F, Guo D and Parvathi K (2001) The biosynthesis of monolignols: a 'metabolic grid', or independent pathways to guaiacyl and syringyl units? *Phytochemistry* **57**, 1069–1084.

Fuss E (2003) Lignans in plant cell and organ cultures: an overview. *Phytochem Rev* **2**, 307–320.

Harmatha J and Dinan L (2003) Biological activities of lignans and stilbenoids associated with plant-insect chemical interactions. *Phytochem Rev* **2**, 321–330.

Hatfield R and Vermerris W (2001) Lignin formation in plants. The dilemma of linkage specificity. *Plant Physiol* **126**, 1351–1357.

Higuchi, T (1985) Biosynthesis of lignin. In Biosynthesis and Biodegradation of Wood Components, T. Higuchi, ed (New York: Academic Press), pp. 141-160.

Kalemba D and Kunicka A (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curr Med Chem* **10**, 813–829.

Pearl, IW (1967) The Chemistry of Lignin. Marcel Dekker, Inc.: New York. 339 pp.

Petersena M and Simmonds MSJ (2003) Molecules of interest. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* **62**, 121–125.

Ralph J, Lundquist K, Brunow G, Lu F, Kim H, Schatz PF, Marita JM, Hatfield RD, Ralph SA, Christensen JH and Boerjan W (2004) Lignins: natural polymers from oxidative coupling of 4-hydroxyphenylpropanoids. *Phytochem Rev* **3**, 29–60.

Saleem M, Kim HJ, Ali MS and Lee YS (2005) An update on bioactive plant lignans. *Nat Prod Rep* **22**, 696–716.

Smeds AI, Willf˙or SM, Pietarinen SP, Peltonen-Sainio P and Reunanen MHT (2007) Occurrence of 'mammalian' lignans in plant and water sources. *Planta* **226**, 639–646.

Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) Plant-derived Natrual Products: Synhesis, function And Applications, Springer Science Business Media, LLC, New York, pp. 3-50.

Umezawa T (2003) Diversity in lignan biosynthesis. *Phytochem Rev* **2**, 371–390.

Walton NJ, Mayer MJ and Narbad A (2003) Molecules of interest. Vanillin. *Phytochemistry* **63**, 505–515.

Westcott ND and Muir AD (2003) Flax seed lignan in disease prevention and health promotion. *Phytochem Rev* **2**, 401–417.

الباب السابع

إستخلاص العينات النباتية

Extraction of plant samples

1. مقدمة

الكثير من الإهتمام منصب فى هذه الأونة على دراسة كيمياء وفاعلية المركبات الطبيعية النباتية كمصدر متجدد للأدوية والمبيدات والمكملات الغذائية. عملية الإستخلاص للعينات النباتية هى الخطوة الأولى والتحدى الأول نحو عزل والتعرف ودراسة كيمياء والفعل البيولوجى لهذه المركبات الهامة. عملية الإستخلاص هى تحويل العينات أو المواد النباتية إلى صورة مستخلص يكون مناسب لعمليات التحليل الكيميائى والإختبارات البيولوجية وعمليات العزل والتنقية الكروماتوجرافية. لكن نجاح عملية الإستخلاص للعينات النباتية بواسطة المذيبات يحتاج إلى الكثير من الإهتمام فى إختيار العينة النباتية وطريقة إعداد العينة النباتية وكذلك البحث فى المراجع العلمية للتعرف على الطريقة المناسبة لإستخلاص كل قسم من المركبات الطبيعية وكذلك الطريقة المناسبة لنوع النبات تحت الدراسة. لذا من المهم جداً أثناء عملية الإستخلاص التقليل على قدر الإمكان من المركبات الأخرى التى تصاحب المركبات المستهدفة من عملية الإستخلاص وكذا تجنب تلوث المستخلص من أدوات الإستخلاص أو المذيب أو القائم بالإستخلاص. ومن المهم أيضا أن لا يحدث تحطم أو تكسير للمركبات المراد عزلها وعدم تكون مركبات أخرى نتيجة لطريقة وظروف الإستخلاص. فى هذا الباب سوف نتعرض بالتفصيل لطرق إختيار النباتات المراد دراسة كيميائها وفاعليتها البيولوجية وكذلك كيفية الحصول على العينات النباتية وطرق التعامل مع العينات أثناء النقل والإعداد والتجهيز للإستخلاص.

كما سوف يتم التعرض لطرق الإستخلاص المختلفة للعينات النباتية وعيوب ومميزات ومحددات كل طريقة من هذه الطرق، كما سوف يتم التعرض لبعض الجواهر التى تستخدم للكشف عن وجود بعض أقسام المركبات الطبيعية داخل المستخلصات النباتية.

2. إختيار النبات أو العينة النباتية Plant selection

اكتشاف النبات الذى سوف يتم فصل المركبات الطبيعية الفعالة منه تعتبر نقطة البداية للبحث عن المركبات الفعالة بيولوجياً. وبصفة عامة يوجد ثلاث طرق للكشف عن وإختيار النبات محل الدراسة وهى الطب الشعبى Folk medicine و ملاحظات العلماء والباحثين للعلاقات والتداخلات بين النباتات والكائنات الحية الأخرى فى البيئة المحيطة والطريقة الثالثة هى دراسة تأثير عدد كبير من النباتات على مرض معين أو ممرض معين أو كائن معين. ومن الجدير بالذكر أن نعرف أنه من الناحية النظرية أن أى نبات أو جزء نباتى تم تجميعه عشوائياً يمكن فحصه لمعرفة المركبات الطبيعية الفعالة الموجودة به، لكن من الأفضل استخدام الطريقة الممنهجة أو المنهجية فى عملية الإختيار والعزل والتعرف من استخدام الطريقة العشوائية. وعليه فإنه يمكن إختيار النبات بناءاً على بعض المعلومات المتاحة عن الاستخدامات الطبية للنبات فى الطب التقليدى أو ما يعرف بالطب الشعبى، حيث أن مستخلصات النباتات ذات الاستخدام فى العلاج فى الطب الشعبى فى الغالب تحتوى على مركبات طبيعية ذات فاعلية بيولوجية مميزة. فى المقابل يمكن أختيار النبات معتمداً على الوضع التقسيمى له حيث وجد أن هناك علاقة بين الوضع التقسيمى للنباتات والمركبات البيولوجية الفعالة الموجودة بها فمن الشائع فى كيمياء النبات أن نجد أن أفراد العائلة النباتية الواحدة تحتوى على مركبات كيميائية متشابهة وهذا يكون أوضح فى نباتات الجنس الواحد. فإذا ما كانت

عائلة النبات تحت الدراسة معروف أنها تحتوى مجموعة معينة من المركبات الثانوية فإنه يتوقع أن يحتوى هذا النبات نفس هذه المجموعة من المركبات لكن طبعاً ليس بالضرورة نفس هذه المركبات. أما الطريقة الأخرى لإختيار النبات أو النباتات للدراسة هو الملاحظات التى يدونها العلماء للعلاقة بين النباتات وبعضها البعض وفمثلاً نجد أن بعض النباتات لا تنمو بجوارها نباتات أخرى وهذا دليل عن أن هذه النباتات تحتوى مركبات تمنع نمو وإنبات النباتات الأخرى أى بها مركبات لها تأثير كمبيدات حشائش وكذلك إصابة وعدم أصابة النباتات ببعض الأفات سواء كانت حشرية أو فطرية أو غيرها دليل على وجود مركبات ثانوية لها فعل بيولوجى وقائى فى هذه النباتات. أما الطريقة الثالثة التى تساعد على أختيار النبات للدراسة هى إختبار الفاعلية البيولوجية لعدد كبير من النباتات من عائلة نباتية معينة أو فى اقليم معين أو فى منطقة محددة ضد مرض معين أو كائن ممرض معين ثم بعض ذلك إختيار أفضل النباتات تأثيراً أو أفضل النباتات فاعلية ثم البدء فى دراستها بالتفصيل. كما أنه يمكن إختيار النبات تحت محل الدراسة بناءاً على طريقة أو أكثر من الطرق السابقة. ومن المهم جداً فى الإختيار للنبات الإعتماد على المعلومات المتاحة فى المراجع العلمية Literature databases حيث تعطى فكرة عن الدراسات السابقة عن هذا النبات ومستخلصاته والمركبات المعزولة منه وطرق الإستخلاص.

3. تجميع والتعرف على العينات النباتية

Collection and indemnification of plant samples

من الممكن تجميع النبات كاملاً أو أى جزء من النبات ويعتمد ذلك على مكان تواجد المركبات المراد عزلها إذا ما كانت معروفة وعليه فيمكن تجميع الأجزاء الخضرية أو أجزاء من المجموع الخضرى كلأوراق والسوق والأزهار

والثمار والبذور وقلف الساق وغيرها كل على حدة كما يمكن أيضا تجميع المجموع الجذرى على حدة وما يشملة من جذور أو ريزومات أو كورمات. بغض النظر عن الجزء النباتى التى يتم تجميعه فإنه يجب تجميع النباتات السليمة أو غير المريضة والخالية من الإصابة بالفطريات والبكتيريا والفيروسات حيث أن الإصابة بهذه الكائنات الحية الدقيقة تسبب تغيير فى كيمياء المركبات الموجودة بالعينة النباتية ، كما يمكن أن تتأثر العينة النباتية ببعض العوامل الاخرى مثل عمر النبات والظروف البيئية المحيطة مثل الحرارة وسقوط الأمطار وطول النهار والليل وخصائص التربة وخطوط العرض وعليه فمن الضرورى أخذ هذه العوامل فى الإعتبار عند إعادة تجميع العينات مرة أخرى حتى يمكن الحصول على نتائج يمكن تكرارها فى نوعية وكمية المركبات الطبيعية المعزولة. ومن الأهمية بمكان التعرف على النبات بطريقة علمية صحيحة وبدون خطأ وعليه يجب الإستعانة بباحث أو متخصص فى علم تقسيم النبات يساعد فى التعرف على النبات محل الدراسة، حيث يقوم بالتعرف على تقسيم النبات من حيث الرتبة والعائلة والاسم العلمى للنبات. كل المعلومات المتعلقة بالعينة النباتية المجمعة يجب أن تسجل مثل اسم النبات والجزء المجمع ومكان التجميع ووقت التجميع وتاريخ التجميع. كل هذه المعلومات توضع مع جزء من العينة المجمعة voucher وتوضع فى معشبة Herbarium للرجوع إليها وقت الحاجة.

4. تجفيف وطحن العينات النباتية Drying and grinding

إذا كان النبات معروف أنه يحتوى على مركبات متطايرة أو غير ثابتة على درجة الحرارة العالية ففى هذه الحالة يفضل أن تحفظ العينة مجمدة بمجرد تجميعها على قدر الإمكان ولكن فى العينات العادية فإنه بمجرد وصول العينات إلى المعمل يجب أن تغسل ويمكن غسلها بفرشاة بلطف للتخلص من

الأتربة وأى شوائب أخرى عالقة بالعينة. يمكن أن تحفظ العينات المجمدة على حرارة -20°م أو تحفظ مجفدة ويمكن طحنها مع النيتروجين السائل وتستخلص بعد ذلك مباشرة، أو أنها تخزن فى الفريزر لمنع أى تغير فى التركيب الكيميائى للعينة. بصفة عامة عادة ما تترك العينات للجفاف فى صوانى خاصة على حرارة الغرفة مع وجود تهوية جيدة. الظروف الجافة هامة جداً لمنع نمو الميكروبات على العينات النباتية حيث أن ذلك يسبب تغيير فى كيمياء العنية النباتية وكذلك تحطم لبعض المركبات الفعالة. ويجب أن تقطع الأجزاء النباتية إلى قطع صغيرة وتوزع بطريقة منتظمة لضمان تجانس جفاف العينة النباتية. الوقاية من أشعة الشمس المباشرة هامة جداً لتقليل التفاعلات الكيميائية والتى يمكن أن تسببها الأشعة فوق البنفسجية. وللإسراع من عملية التجفيف خاصة فى البلاد ذات نسبة الرطوبة العالية فيمكن أن تجفف العينات فى الأفران على درجات حرارة أقل من 30°م، وهذا يمكن أن يقلل من عمليات التحلل بواسطة الإنزيمات اذا ما تم الإحتفاظ بنسبة من الرطوبة فى العينات لمدة طويلة. العينات النباتية المجففة يجب أن توضع فى عبوات أو أكياس محكمة الغلق وفى أماكن جافة وباردة. التخزين لفترات طويلة غير مرغوب فيه لإنه فى بعض الأحيان يحدث تحطم للمركبات الطبيعية فى العينة النباتية.

عمليات طحن العينات النباتية هامة جداً حيث تهدف إلى تحسين كفاءة عملية الإستخلاص بزيادة مساحة سطح العينة المعرضة للمذيب وتجعل العينة أكثر تجانساً وتسهل إختراق المذيبات إلى داخل الخلايا النباتية. عمليات الطحن الميكانيكى تجرى باستخدام المطاحن المختلفة، لكن هناك بعض العينات التى تسبب بعض المشكلات أثناء الطحن مثل البذور والثمار التى تحتوى نسبة عالية من الدهون والزيوت حيث أنها تغلق غرابيل الماكينات ، كما أنه إحياناً ترتفع درجة الحرارة والتى ربما تسبب تحطم لبعض المركبات غير الثابتة حرارياً.

5. الاستخلاص Extraction

يوجد عدد من الطرق تستخدم فيها المذيبات العضوية أو الماء لإستخلاص العينات النباتية وتعتمد فكرة الإستخلاص بالمذيبات على الإستخلاص السائل– السائل أو إستخلاص الصلب – السائل. وفى حالة الإستخلاص الصلب – السائل توضع العينة النباتية فى ملامسة المذيب وتحدث عملية ديناميكية تكون أول خطوة فيها إنتشار المذيب داخل الخلية النباتية ثم بعد ذلك يذيب المواد الفعالة ثم بعد ذلك ينتشر خارج الخلية حاملة المواد الفعالة المراد إستخلاصها. وبصفة عامة يمكن تسهيل عملية الإستخلاص بطحن العينة النباتية جيداً حيث أنه يمكن أن يكسر بعض الخلايا، وتعتمد فكرة الإستخلاص بصفة عامة على قوة الإذابة للمذيب للمركبات المراد إستخلاصها، وعليه تزداد قوة الإستخلاص بإرتفاع الحرارة لزيادة الذوبان وعند تبخير المذيب نحصل على المستخلص الخام crude extract . وطريقة الإستخلاص المناسبة يجب أن تتوفر فيها الشروط التالية: 1) شاملة أو مستنزفة أى تستخلص أكبر كمية ممكنة من المواد الفعالة المراد إسخلاصها، 2) سريعة ،3) بسيطة، 4) قابلة للتكرار.

وإختيار طريقة الإستخلاص المناسبة يتوقف على طبيعية العمل المراد إنجازة واذا ما كانت المركبات المراد إستخلاصها معروفة أو غير معروفة. ففى حالة أن النبات تحت الدراسة يتم إستخلاصه لأول مرة وهناك نقص فى المعلومات المتاحة عن المركبات الموجودة به، ففى هذه الحالة فإن إختيار طريقة الإستخلاص يرجع إلى الباحث نفسه، لكن الإختيار سوف يحكمه طبيعة وكمية المادة المراد إستخلاصها.

وإختيار المذيب المستخدم فى الإستخلاص من الأمور الهامة جداً التى تتوقف عليها كفاءة عملية الإستخلاص، لذلك يجب أن تتوفر فى المذيب المستخدم فى الإستخلاص بعض المواصفات مثل:

1- القدرة على إستخلاص المركبات المطلوبة.
2- النشاط الكيميائى المنخفض low reactivity.
3- السمية المنخفضة.
4- غير قابل للإشتعال أو ليس شديد الإشتعال low flammability.
5- غير قابل للإنفجار.
6- غير مكلف نسبياً.
7- يمكن إعادة استخدامه بسهولة بعد الإستخلاص والتبخير.
8- عالى النقاوة.

والمذيبات التى تستخدم بكثرة فى إستخلاص العينات النباتية هى الهيدروكربونات الإليفاتية والهيدروكربونات المكلورة والإسترات والكحولات منخفضة الوزن الجزيئى. ومن أهم الخصائص التى تحكم إختيار المذيب هى درجة قطبية المذيب وعادة ما تقسم المذيبات إلى مذيبات قطبية polar solvents ومذيبات غير قطبية non-polar solvents . جدول 7-1 يوضح بعض الخصائص الهامة للمذيبات العضوية المستخدمة فى إستخلاص العينات النباتية. ويوجد عدد من طرق الاستخلاص تستخدم فى استخلاص العينات النباتية سوف نتكلم عنها بالتفصيل فى هذا الباب.

جدول 7-1. الخصائص الطبيعية للمذيبات العضوية التى تستخدم فى إستخلاص العينات النباتية.

المذيب	معامل القطبية	نقطة الغليان °م	اللزوجة (مللى بسكال/الثانية)	الذوبان فى الماء % (حجم/حجم)
الهكسان العادى	صفر	69	0.33	0.001
الدايكلوروميثان	3.1	41	0.44	1.6
البيوتانول العادى	3.9	118	2.98	7.81
الإيزوبيوتانول	3.9	82	2.3	100
البروبانول العادى	4.0	92	2.27	100
الكلوروفورم	4.1	61	0.57	0.815
الإيثايل أسيتيت	4.4	77	0.45	8.7
الأسيتون	5.1	56	0.32	100
الميثانول	5.1	65	0.6	100
الإيثانول	5.2	78	1.2	100
الماء	9.0	100	1	100

أ- النقع مع المذيب Maceration

هذه الطريقة بسيطة لكن ما زالت واسعة الاستخدام وتشمل هذه الطريقة على وضع العينة النباتية المطحونة أو المقطعة صغيراً مع المذيب المناسب بالنسبة المناسبة فى إناء محكم الغلق يفضل أن يكون معتماً على درجة حرارة الغرفة مع التقليب المتقطع أو المستمر والذى يزيد من سرعة عملية الإستخلاص أو حتى بدون تقليب لمدة تتراوح من عدة ساعات إلى عدة أسابيع . عملية الإستخلاص تنتهى عندما يحدث توازن equilibrium بين تركيز المركبات أو المكونات فى المستخلص والعينة النباتية. ويعد عملية

الإستخلاص تزال المادة النباتية وذلك بفصلها بالترشيح أو عمليات الطرد المركزى إذا ما كانت العينة النباتية شديدة النعومة. وللتأكد من إكتمال عملية الإستخلاص فإنه من الشائع تغيير المذيب ووضع مذيب جديد على العينة النباتية ويمكن أن يكرر ذلك أكثر من مرة على أن تجمع كل المستخلصات سوياً قبل عملية التركيز أو تبخير المذيب. ومن العيوب الرئيسية لهذه الطريقة أنها تستغرق وقت طويل من عدة ساعات إلى عدة أسابيع. كما تستهلك هذه الطريقة كميات كبيرة من المذيبات وقد تسبب فى فقد بعض المركبات المراد إستخلاصها، وكذلك فقد فى جزء من العينة النباتية، بالإضافة إلى أن هناك بعض المركبات التى لا يمكن استخلاصها بهذه الطريقة أى على درجة حرارة الغرفة نظراً لذوبانها المنخفض فى المذيبات على حرارة الغرفة. وعلى الجانب الأخر فهذه الطريقة مناسبة جداً فى إستخلاص العينات النباتية التى تحتوى على مركبات غير ثابتة حرارياً. وهذه الطريقة تستخدم بكفاءة فى استخلاص العديد من أقسام المركبات الطبيعية مثل التربينات والجليكوسيدات والفلافونويدات وغيرها.

ب- الإستخلاص بمساعدة الموجات فوق الصوتية

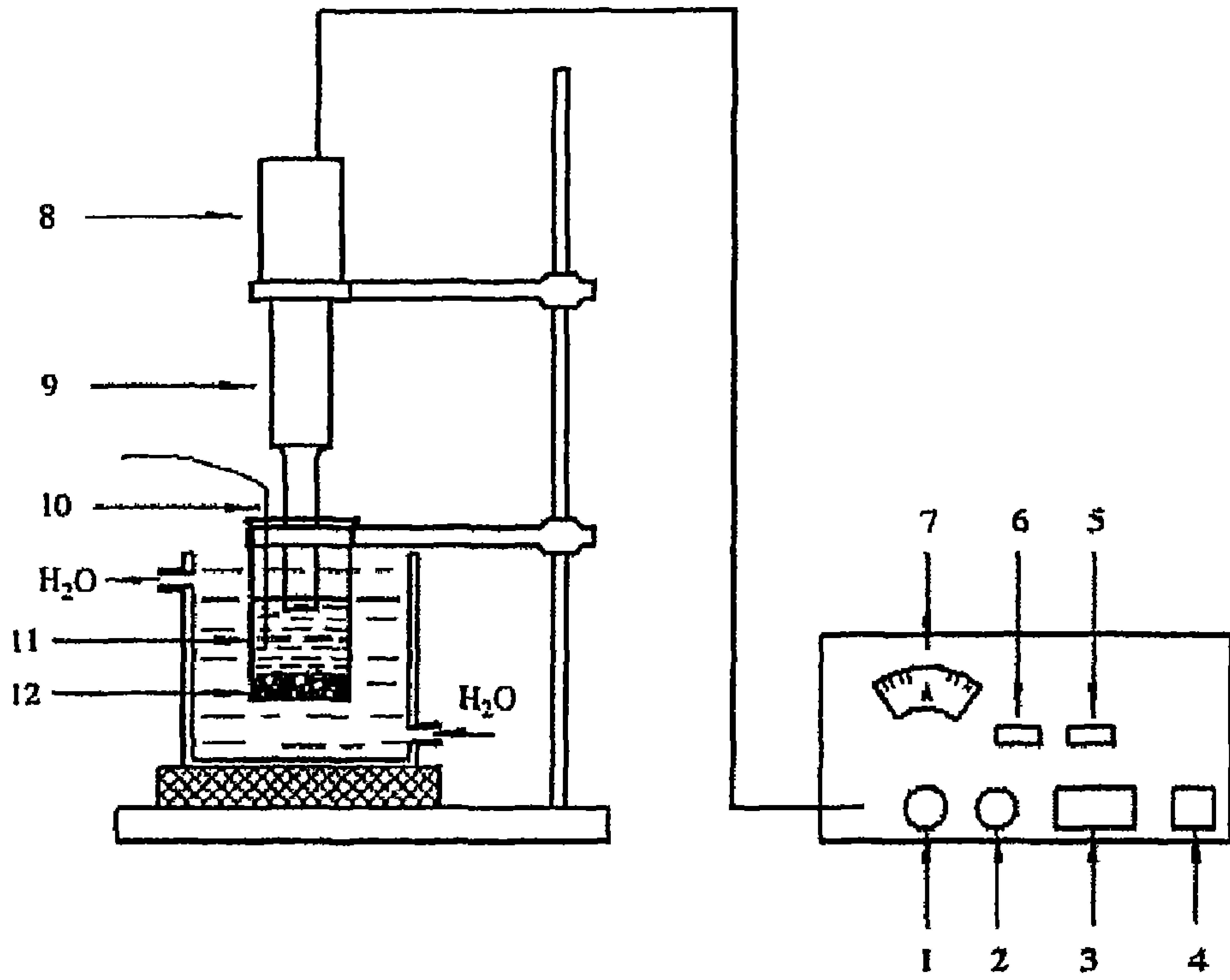
Ultrasound-assisted solvent extraction

تعتبر هذه الطريقة هى إستخلاص بطريقة النقع المعدل حيث يتم إسراع عملية الإستخلاص باستخدام الموجات فوق الصوتية ultrasound أى باستخدام نبضات عالية التردد تصل إلى 20 كيلو هرتز (شكل 7-1). حيث توضع العينة النباتية فى وعاء محكم الغلق وتوضع فى حمام موجات فوق صوتية ويتم تشغيل الحمام فتتولد قوة ميكانيكية على الخلايا مما يزيد من الذوبان للمركبات المراد عزلها وتحسن من كفاءة الإستخلاص والكمية المستخلصة. كفاءة الإستخلاص فى هذه الطريقة تتوقف على شدة النبضات

ومدة التعرض للنبضات ودرجة الحرارة. هذه الطريقة من النادر استخدامها فى إستخلاص الكميات الكبيرة وعادة ما تستخدم فى الإستخلاص الأولى أو المبدئى لكميات صغيرة من المبادة النباتية. وعادة ما تستخدم لتسهيل إستخلاص المركبات الداخلية للخلايا فى مزارع الأنسجة.

جـ- الترشيح percolation

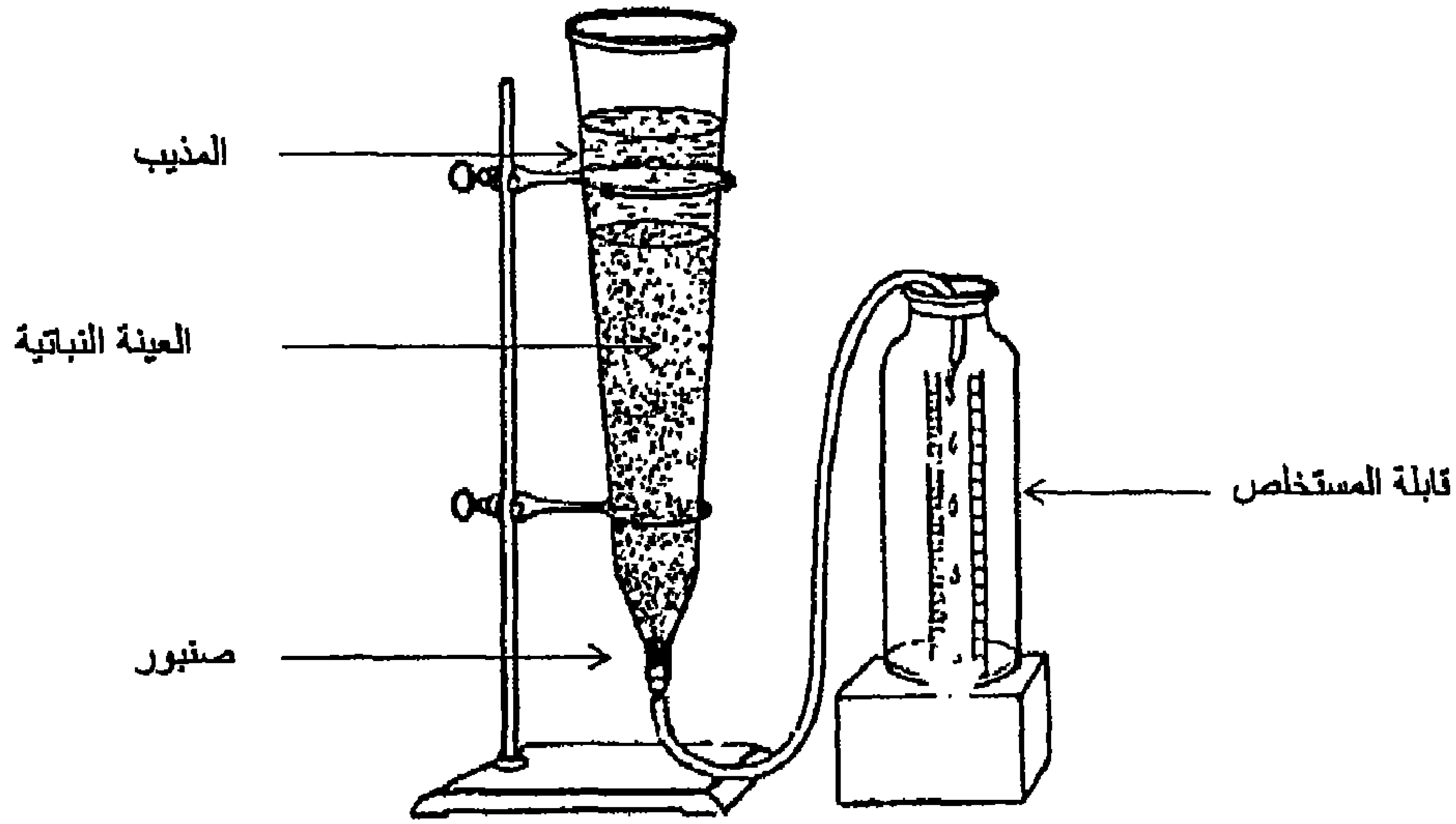
فى هذه الطريقة يتم نقع مسحوق النبات فى المرشح percolator (شكل 7-2) مع كمية مناسبة من المذيب والمرشح عبارة عن أسطوانة أو وعاء مخروطى به صنبور من أسفل كما يوجد فلتر فى أسفل المرشح. بعد ذلك يتم وضع كميات إضافية من المذيب على قمة المرشح على المادة النباتية ويتم فتح الصنبور فتحه مناسبة يسمح بها المذيب بالتصرف البطىء فى صورة قطرات. وفى هذه الحالة لا يحتاج إلى عملية ترشيح للمستخلص حيث أن الوحدة مزودة بمصفاة أو فلتر. وكما فى حالة النقع فإن هذه الطريقة تسمح بالإستخلاص المتتابع وذلك بإعادة ملىء الوحدة أكثر من مرة بالمذيب ويتم تجميع دفعات من المذيب فى نهاية الإستخلاص للتركيز. وللتأكد من تمام عملية الإستخلاص يتم أخذ المذيب الخارج من المرشح ويختبر وجود المركبات المراد إستخلاصها باستخدام الكواشف المتخصصة. هناك عدد من الملاحظات يجب أن تؤخذ فى الإعتبار عند الإستخلاص بهذه الطريقة مثل درجة نوعمة مسحوق النبات حيث أنها تؤثر على كفاءة الإستخلاص، وفى حالة المسحوق شديد النعومة خاصة العينات المحتوية على الراتنجات وبعض العينات التى تزيد فى الحجم بإضافة المذيب يمكن أن تغلق وحدة الإستخلاص. بالإضافة إلى أنه إذا لم توزع العينة النباتية توزيعاً متجانساً فى وعاء جهاز الإستخلاص فإن المذيب ربما لا يصل إلى كل العينة النباتية وعليه تكون عملية الإستخلاص غير تامة. كل من مدة تعرض العينة للمذيب ودرجة حرارة المذيب



1. مفتاح التحكم فى المدى	7. مؤشر التيار الكهربى
2. مفتاح التحكم فى التردد	8. محول الموجات فوق الصوتية
3. مفتاح ضبط الوقت	9. عمود الموجات فوق الصوتية
4. مفتاح التيار الكهربى	10. مقياس درجة الحرارة
5. مفتاح الغلق والفتح	11. المذيب
6. مفتاح الإيقاف	12. العينة النباتية

شكل 7-1. رسم توضيحى لجهاز الإستخلاص بالموجات فوق الصوتية.

تؤثر على كفاءة الإستخلاص، حيث أن الحرارة العالية تزيد من كفاءة الإستخلاص لكن ربما تسبب تحطم بعض المركبات فى العينة. ومن العيوب الأخرى لهذه الطريقة استخدام كميات كبيرة من المذيبات وكذلك تستغرق وقتاً طويلاً.



شكل 7-2. شكل مبسط للمرشح percolator يمكن تجميعة من الأدوات الزجاجية الموجود بالمعمل.

٠٦ الإستخلاص بجهاز سوكسلت Soxhlet extraction

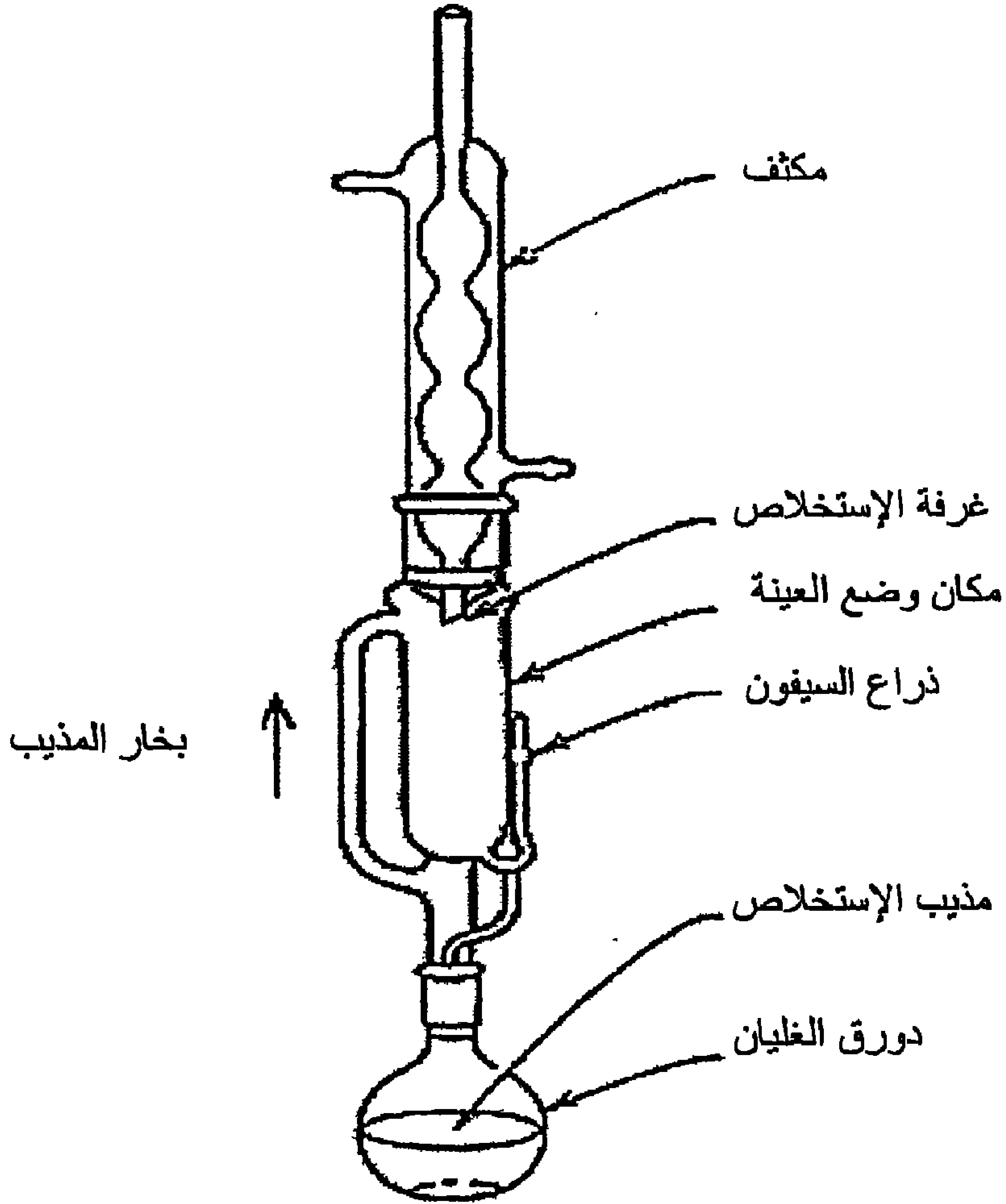
جهاز سوكسلت (شكل 7–3) يستخدم على نطاق واسع فى إستخلاص العينات النباتية حيث أنه طريقة ملائمة لعزل المركبات الطبيعية. هذه الطريقة تصلح للإستخلاص المبدئى للعينات الصغيرة وكذلك لإستخلاص العينات كبيرة الحجم. حيث تعبأ العينة النباتية فى غلاف ورقى خاص أو فى ورق الترشيح أو فى قطع من القماش الخالى من الأصباغ وتوضع فى غرفة الإستخلاص بجهاز سوكسلت والتى تقع فوق دورق التجميع وأسفل المكثف العاكس. يتم وضع المذيب المناسب فى الدورق ويتم التسخين أما على حمام مائى أو سخان

كهربائى بعيداً عن اللهب المباشر فى وجود المكثف العاكس. وعند تبخير المذيب يحدث له تكثيف وينزل على العينة وعند ملىء غرفة الجهاز بالمذيب فإن المذيب ينزل إلى الدورق دفعة واحدة ومعه المركبات المستخلصة وتكرر هذه العملية خلال مدة الإستخلاص. ومن أهم مميزات هذه الطريقة أنها مستمرة وفى كل مرة يتكثف المذيب وينزل على العينة كأنه مذيب جديد وهذا يجعل هذه العملية سريعة حيث يحدث الإستخلاص فى وقت أقل وتستخدم كمية أقل من المذيب بالمقارنة بطرق النقع أو الترشيح. لكن أهم عيوب هذه الطريقة أن عملية الإستخلاص تتم بالتسخين المستمر على درجة حرارة غليان المذيب ، هذا يمكن أن يضر أو يحطم المركبات غير الثابتة حرارياً ويمكن أن تتكون بعض المركبات الأخرى غير الموجودة بالعينة أو ما تسمى artifacts.

هـ. الإستخلاص تحت ضغط عالى pressurized solvent extraction

هذه الطريقة أيضا تسمى الإستخلاص السريع accelerated extraction وفيها يتم استخدام درجة حرارة عالية عن تلك التى تستخدم فى الطرق الأخرى وكذلك يستخدم ضغط عالى حتى تجعل المذيب فى صورة سائلة على درجات الحرارة العالية. هذه الطريقة تكون مناسبة للإستخلاص السريع والمبدئى لعدد من العينات. حيث يتم وضع العينة النباتية المطحونة فى وعاء الإستخلاص والموجود داخل فرن ثم يتم ضخ المذيب من مستودع المذيب حتى يتم ملىء وعاء العينة بالمذيب ويتم بعد ذلك تسخين العينة ويطبق عليها الضغط بطريقة مبرمجة لفترة زمنية معينة وبعد تمام الإستخلاص يتم دفع المذيب بواسطة تيار من النيتروجين فيخرج المستخلص ويجمع فى وعاء خاص به كما هو موضح فى شكل 7-4. كما يمكن استخدام كمية إضافية من المذيب لغسل مكان وضع العينة ولإستخلاص وإذابة بعض المركبات الباقية فى العينة النباتية. الحرارة العالية والضغط العالى تزيد من إختراق المذيب داخل

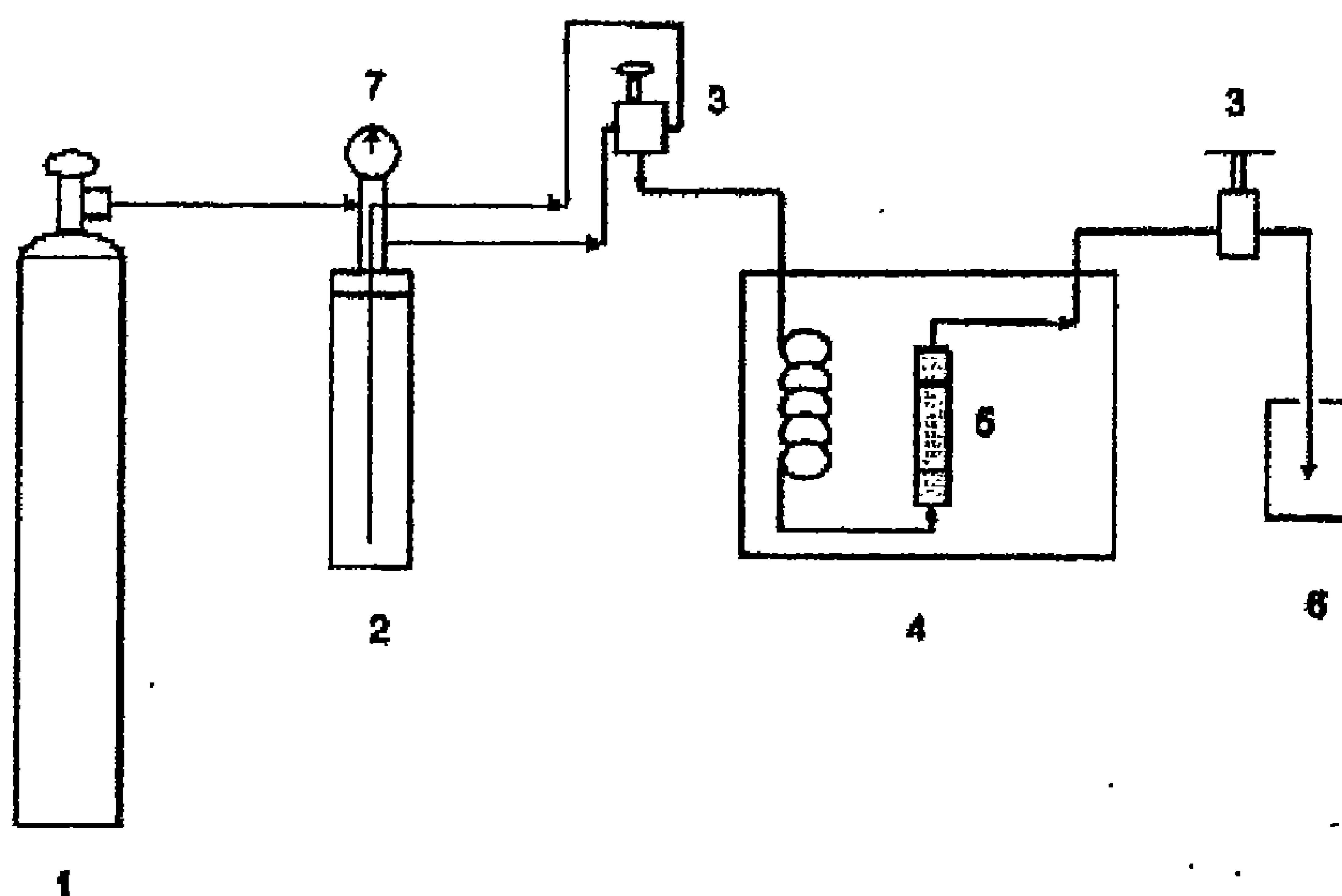
العينة النباتية وتحسن من قوة الإذابة للمذيب ما يحسن من سرعة الإستخلاص وكفاءة الإستخلاص وكمية المستخلص الناتج. بالإضافة إلى أنها تستهلك كمية قليلة من المذيبات، لذا فهى إقتصادية وأقل تلوثاً للبيئة من الطرق التقليدية.



شكل7-3. شكل يوضح جهاز سوكسلت Soxhlet الذى يستخدم فى الإستخلاص المستمر.

وتمتاز هذه الطريقة بإن العينة يمكن أن تجفف تماماً بعد الإستخلاص وإنه يمكن إعادة الإستخلاص باستخدام نفس المذيب أو مذيبات أخرى مختلفة

فى القطبية أو متزايدة فى القطبية أو متدرجة فى القطبية. كما تمتاز هذه الطريقة بإنها يمكن إجراءها بطريقة مبرمجة مما يعطى نتائج يمكن تكرارها reproducible. بالرغم من أن هناك بعض العوامل المتغيرة مثل درجة الحرارة المثلى للإستخلاص ومدة الإستخلاص والمذيب المناسب والتى يجب معرفتها وتقديرها لكل نبات أو كل عينة.



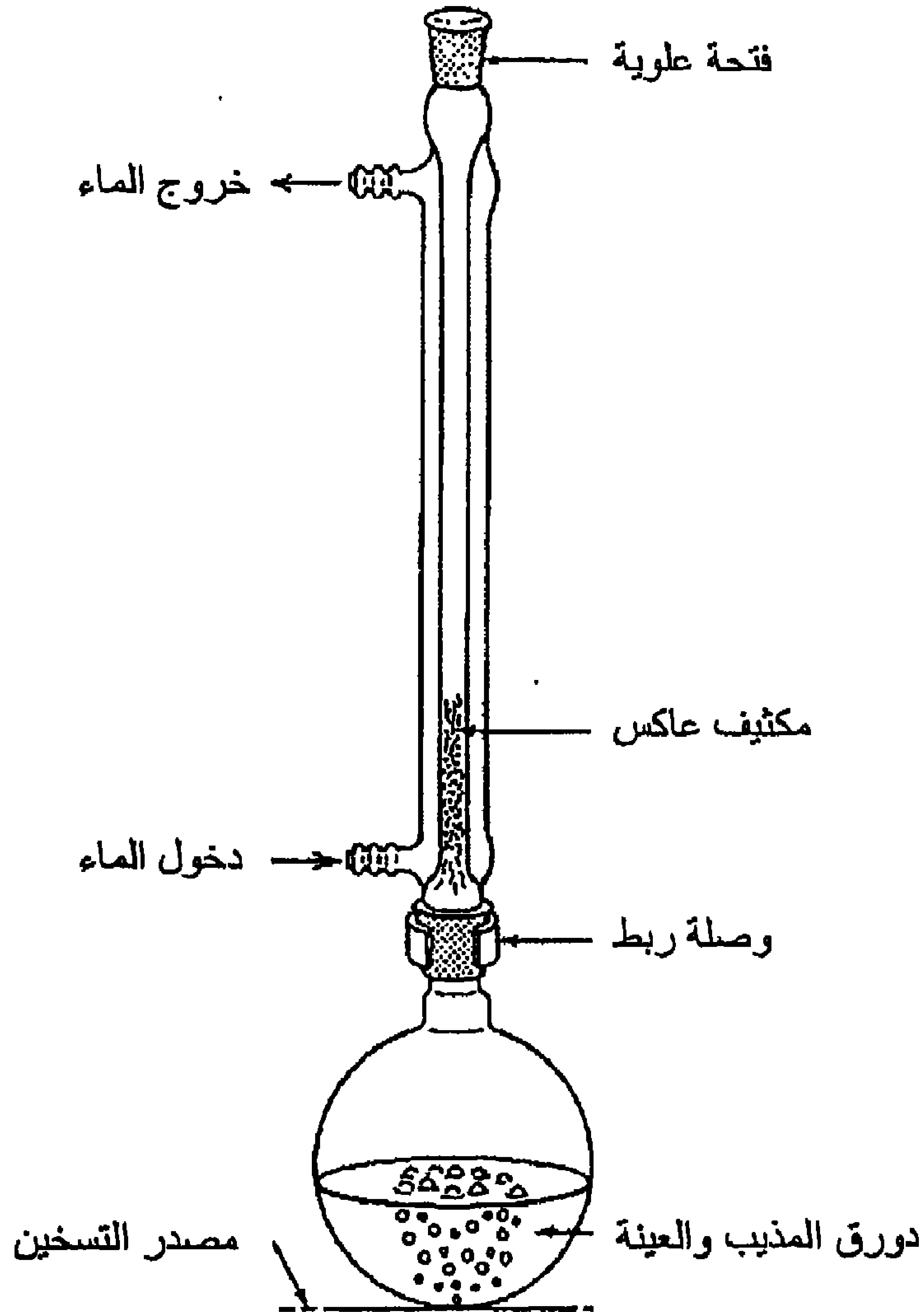
1- أسطوانة نيتروجين ، 2- وحدة الضغط ، 3- صمامات ، 4- فرن ، 5- وحدة الإستخلاص والفلترة ، 6- وعاء تجميع المستخلص ، 7- مقياس الضغط.

شكل 7-4. رسم توضحى لوحدة الإستخلاص تحت ضغط عالى.

و. الإستخلاص تحت المكثف الراجع Extraction under reflux

فى هذه الطريقة توضع العينة النباتية فى دورق دائرى القاعدة ويتم غمر العينة بالمذيب ويوضع مكثف عاكس على الدورق ويتم تسخين المذيب حتى يصل إلى درجة الغليان ويحدث تبخر للمذيب ثم يتكثف المذيب مرة أخرى إلى

الدورق وتستمر هذه العملية لفترة زمنية محددة. لكن العيب الرئيسى لهذه الطريقة هو أن المركبات غير الثابتة حرارياً ربما تتعرض للتحطم بالحرارة العالية المستخدمة. لكن هذه الطريقة مهمة لإستخلاص بعض أقسام المركبات الطبيعية مثل القلويدات.

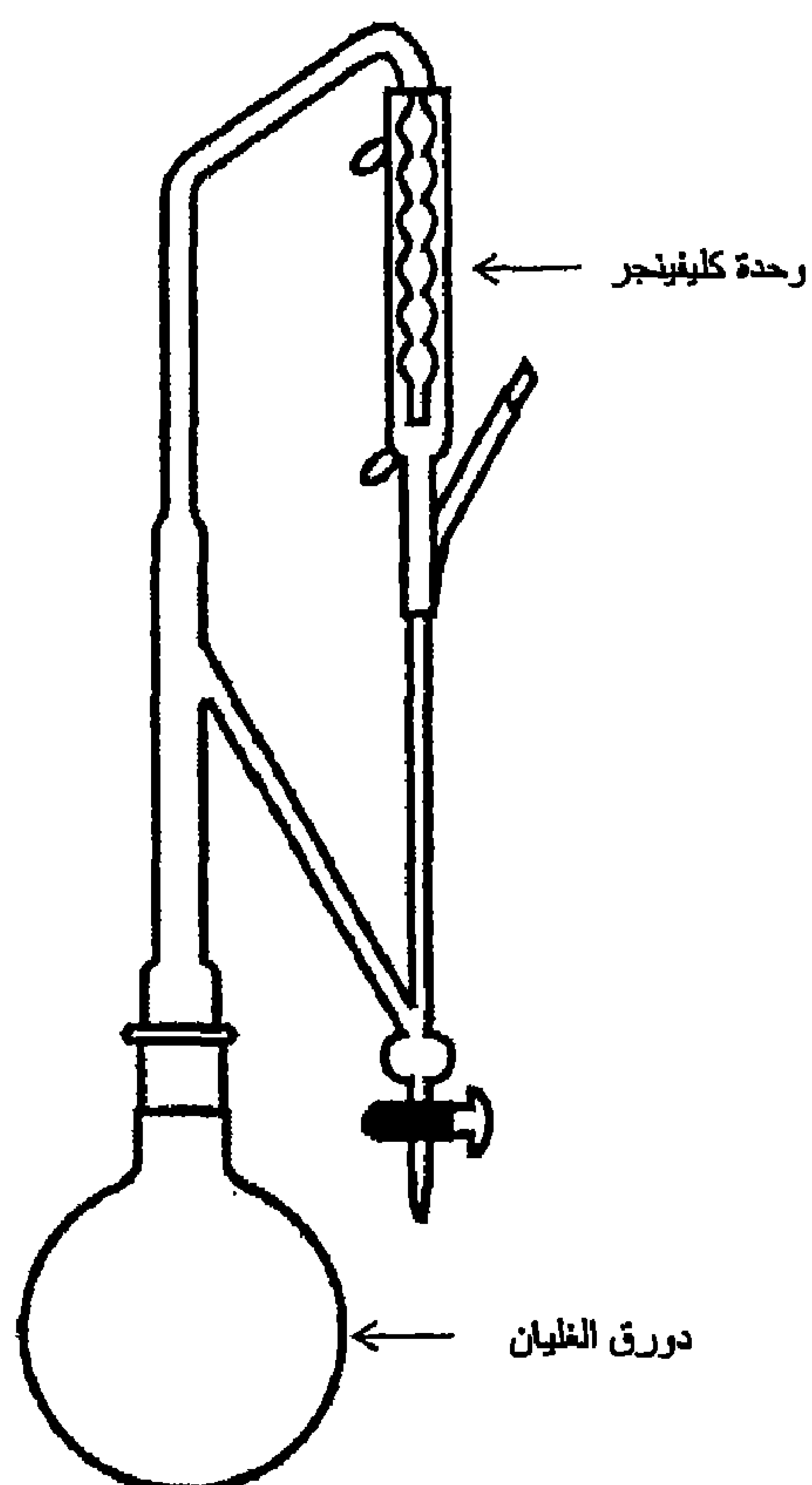


شكل 7-5. وحدة الإستخلاص تحت المكثف العاكس.

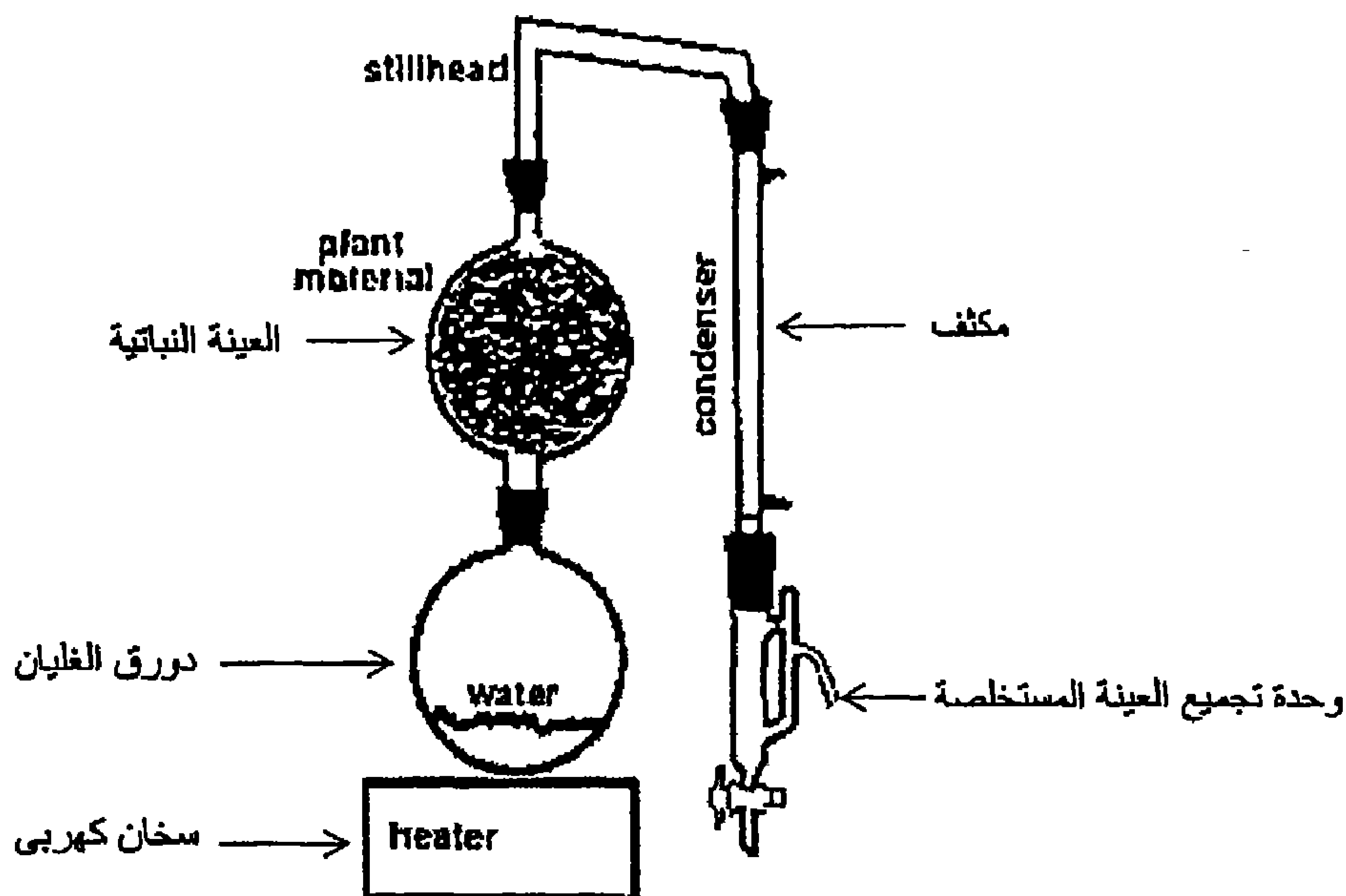
ز. الإستخلاص بالتقطير Distillation

يوجد نوعين من التقطير تستخدم فى إستخلاص المركبات الطبيعية المتطايرة أو الزيوت الطيارة من العينات النباتية هما التقطير المائى hydrodistillation والتقطير بالبخار steam distillation . فى النوع الأول يتم وضع العينة النباتية سواء كانت طازجة أو شبه جافة أو جافة فى الماء المقطر فى دورق الغليان ويوصل الدورق بوحدة التكثيف وأحيانا تسمى جهاز كليفينجر Clevenger apparatus (شكل 7-6). وعند تسخين الماء إلى درجة الغليان فإن المواد المتطايرة والماء يتبخرا ثم يحدث لهما تكثيف فى وحدة التكثيف وبعد ذلك يتم الحصول على المواد المتطايرة والذى يتجمع فوق الماء فى الأنبوبة المدرجة المتصلة بمكثف الوحدة أما الماء فيعود مرة ثانية إلى دورق الغليان المحتوى على العينة النباتية. وتستمر هذه العملية لفترة زمنية قد تكون ساعتين أو ثلاث ساعات.

الطريقة الثانية لإستخلاص المركبات النباتية المتطايرة أو الزيوت الطيارة هى استخدام التقطير بالبخار كما هو موضح فى شكل 7-7، وفيها يمرر بخار الماء فقط على العينة النباتية. حيث يقوم بخار الماء بإستخلاص المواد المتطايرة وحملها إلى وحدة التكثيف ويتم تجميع المواد المتطايرة كما سبق. الظروف المثلى لعملية الإستخلاص وزمن الإستخلاص يجب أن يتم معرفتها وتقديرها تبعاً لطبيعة العينة النباتية، وتستخدم هاتين الطريقتين بكثرة فى إستخلاص الزيوت الطيارة من النباتات الطبية والعطرية. ومن عيوب هذه الطريقة إنه ربما يحدث تحطم لبعض المركبات الطيارة المراد عزلها وخاصة غير الثابتة حرارياً.



شكل 6. وحدة كليفينجر Clevenger unit لإستخلاص المواد النباتية المتطايرة.

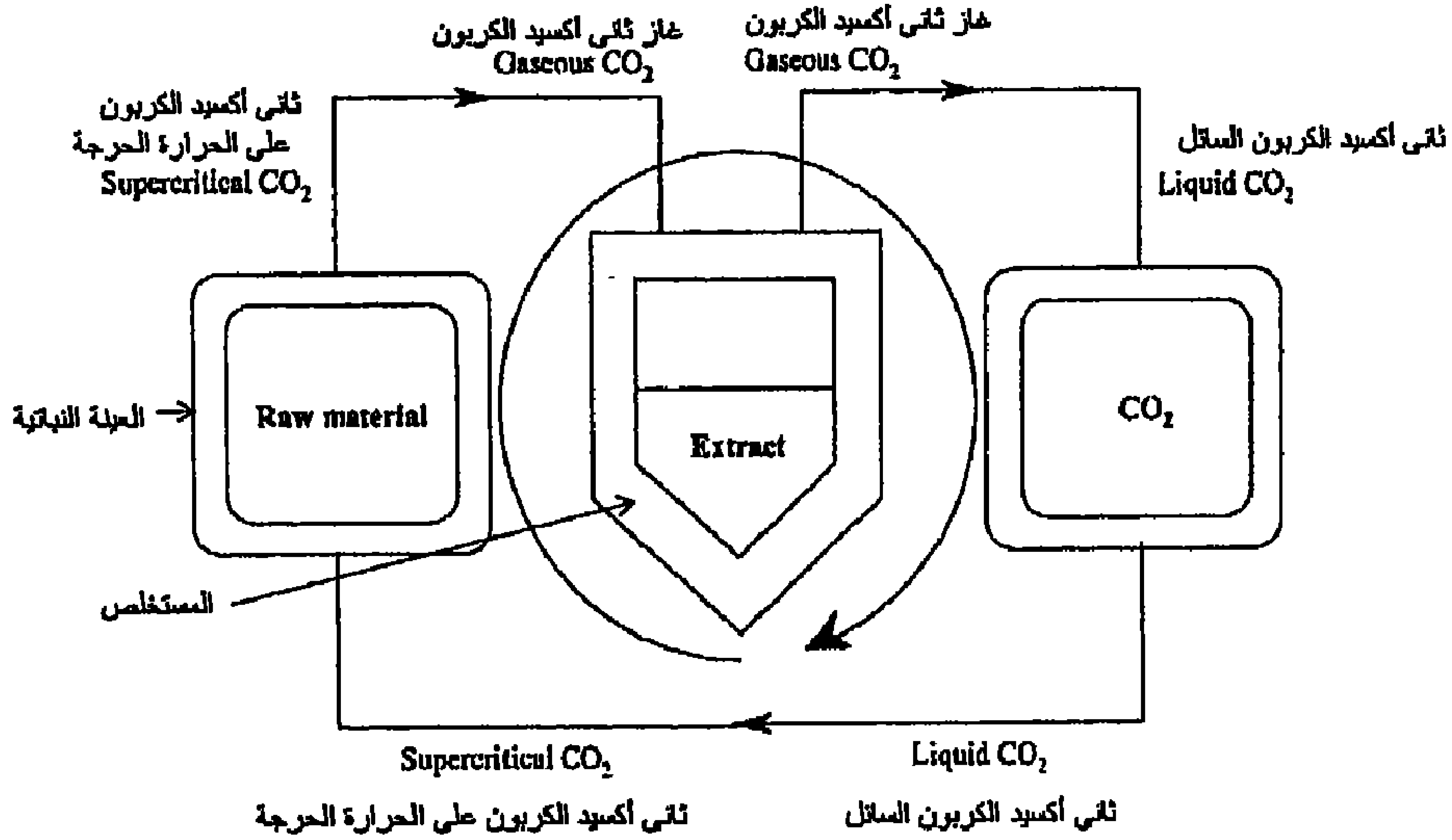


شكل 7-7. وحدة التقطير البخارى لإستخلاص المواد النباتية المتطايرة أو الزيوت الطيارة.

حـ- الإستخلاص بالسائل فوق الحرج Supercritical fluid extraction (SCF)

بالرغم من أن هذه الطريقة ما زالت فى مرحلة التطوير، إلا أن هذه الطريقة لها عدد من المميزات بالمقارنة بالطرق التقليدية خاصة عندما يكون نوع المركبات المراد إستخلاصها معروفة. هذه الطريقة مناسبة لعزل المركبات غير الثابتة كيميائياً وحرارياً. قوة المذيبات المستخدمة تكون مشابهة لقوة المذيبات التقليدية السائلة، وكذلك فهى طريقة سريعة. معظم المذيبات المستخدمة فى هذه الطريقة عبارة عن غازات على درجة حرارة الغرفة. ومعظمها غازات خاملة وغير سامة ورخيصة. ومن الغازات التى تستخدم فى هذه الطريقة ثانى أكسيد الكربون CO_2 وأكسد النيتروز N_2O وغاز الأمونيا

NH_3. وهذه المذيبات يكمن أن تعدل خصائصها وقوة إذاباتها بإضافة كميات قليلة من المذيبات المساعدة مثل الميثانول والماء. وتعتمد فكرة هذه الطريقة على أن هذه الغازات على درجة حرارة معينة وضغط معين تصل درجة الحرارة إلى النقطة الحرجة وتكون فى صورة سائلة وتعمل كما لو كانت مذيبات عادية وبعد تمام عملية الإستخلاص ويخفض الضغط والحرارة تتحول هذه الغازات إلى الصورة الغازية تاركة ورائها المستخلص فى صورة جافة كما هو فى شكل 7-8.



شكل 7-8. مخطط يوضح وحدة الاستخلاص بالسائل فوق الحرج (SCF) Supercritical fluid extraction.

ومن أهم عيوب هذه الطريقة إنها تحتاج إلى ضغط عالى والجهاز الذى يوفر الضغط العالى غير متوافر بسهولة هذا يجعل هذه العملية مكلفة. وكذلك المعلومات المتاحة عن ذائبية العديد من أقسام المركبات الطبيعية فى المذيبات المستخدمة قليلة جداً.

6. بعض الملاحظات العملية فى إستخلاص العينات النباتية

أ. العينات النباتية الجافة عادة ما تستخلص بمجموعة متنوعة من المذيبات وأحياناً يتم الإستخلاص المتتالى أو المتتابع باستخدام سلسلة من المذيبات المتدرجة فى القطبية مع البدء بالمذيبات غير القطبية والإنتهاء بالمذيبات القطبية، وخاصة إذا ما أريد عمل تجزئة أو فصل أولى للمركبات المعزولة.

ب. بعض المذيبات القطبية مثل الإيثايل أسيتيت والميثانول يمكن أن تستخدم فى الإستخلاص مباشرة.

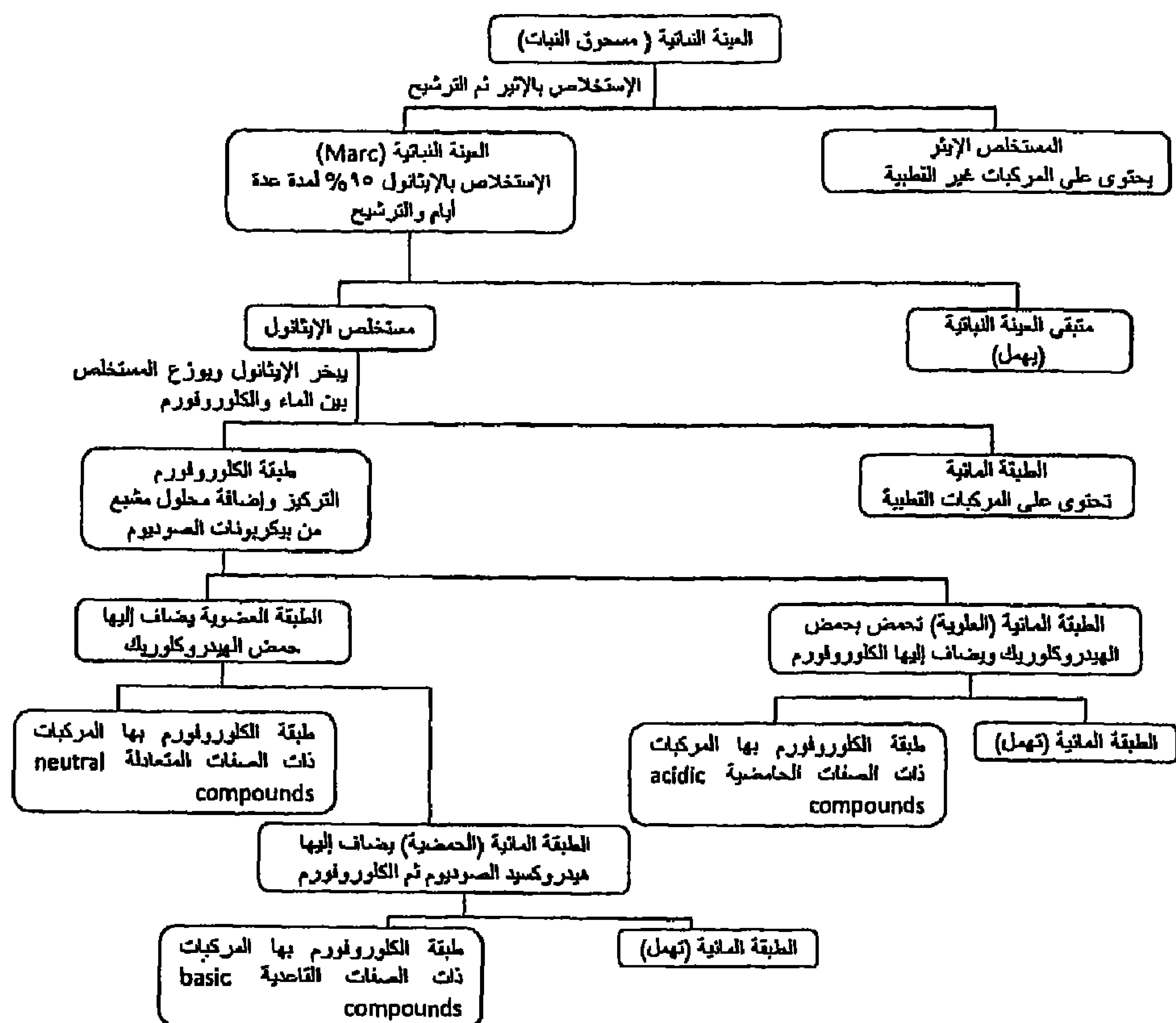
جـ. المذيبات غير القطبية عادة ما تغسل العينة وتستخلص المركبات التى خارج الخلايا فقط exocellular metabolites فى حين المذيبات القطبية تحطم جدر الخلايا وتستخلص المواد الخارجية والمواد داخل الخلايا exo–and endocellular · لذلك نجد أن كمية المادة المستخلصة بالمذيبات القطبية أكبر من الكمية المستخلصة بالمذيبات غير القطبية.

ء. اذا كانت العينة النباتية تحتوى على كميات كبيرة من المواد الدهنية والشموع فإنه يتم عمل إزالة للدهون defatting بإستخدام المذيبات غير القطبية مثل البترول الخفيف والهكسان قبل الإستخلاص بالمذيبات الموصى بها.

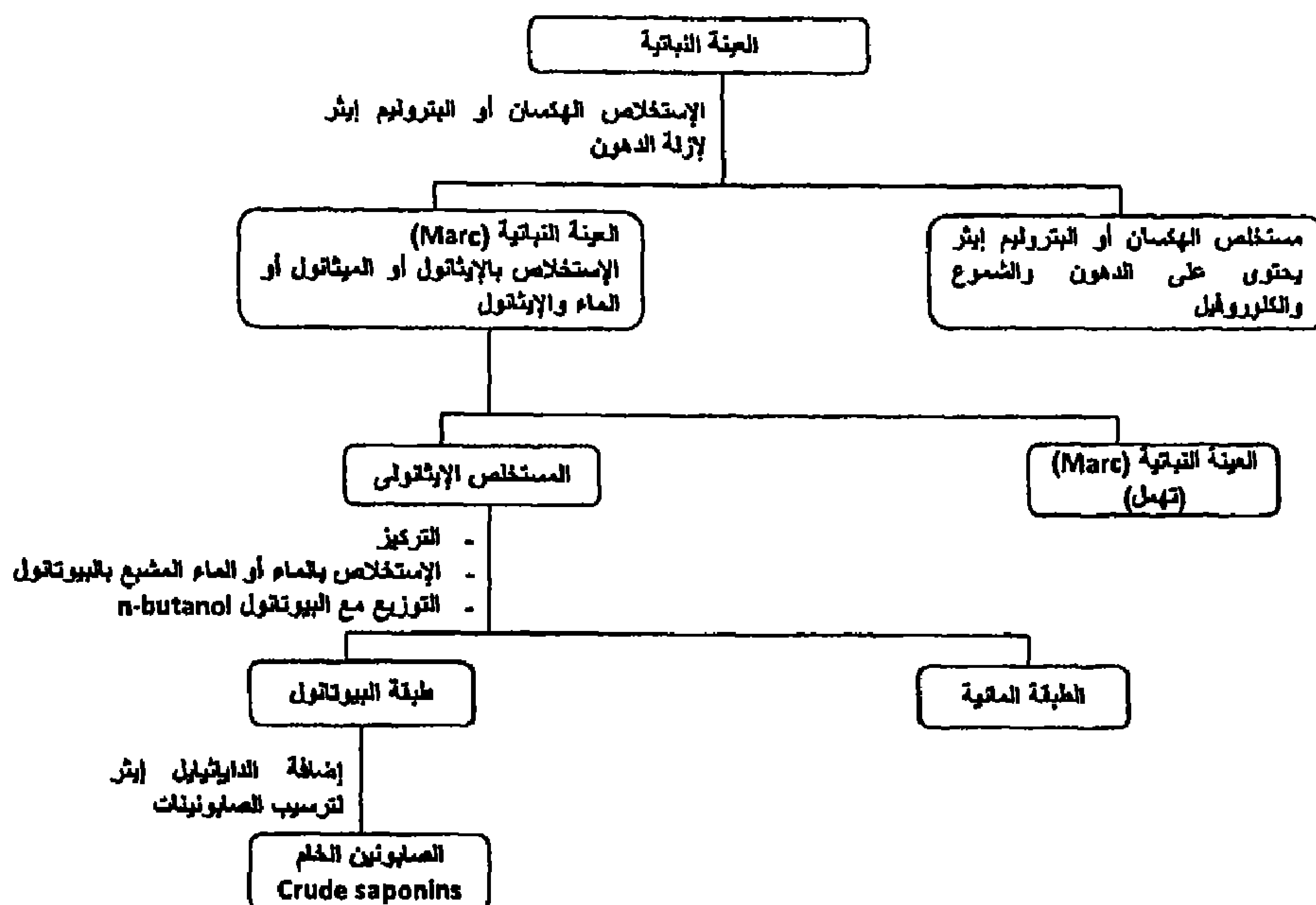
هـ: العينات المحتوية على كميات كبيرة من الماء فإنه يفضل استخدام نظام المذيبات الدايكلوروميثان والميثانول حيث أنه مناسب جداً لهذا الغرض.

7. بعض الطرق العامة لإستخلاص بعض أقسام المركبات الطبيعية

هناك بعض الطرق العامة لإستخلاص أقسام المركبات الطبيعية معتمدة على الخصائص الكيميائية والطبيعية لهذه المركبات وأيضا عمل عزل أو فصل أولى لأقسام المركبات. يوضح شكل 7-9 نموذج لإستخلاص العينات النباتية، حيث يستخلص مسحوق النبات أولاً بالإيثر ثم يتم الترشيح ويحتوى المستخلص الإيثرى على المركبات غير القطبية، ثم يستخلص مسحوق النبات بواسطة كحول الإيثانول 95% لعدة أيام ويتم الترشيح. المستخلص الإيثانولى يتم تركيزة تحت ضغط منخفض ثم توزع بين مذيبين لا يمتزجان مع بعضهما البعض وليكن الماء والكلوروفورم ويتم الرج جيداً. الطبقة المائية تحتوى على المركبات الذائبة فى الماء. أما طبقة الكلوروفورم يتم تركيزها ويضاف إليها محلول بيكربونات الصوديوم وتفصل إلى طبيقتين. طبقة الكلوروفورم فيضاف إليها حمض الهيدروكلوريك وتفصل إلى طبقتين الطبقة الحامضية أو المائية وطبقة الكلوروفورم والتى تحتوى على المركبات المتعادلة neutral compounds أما الطبقة الحمضية يضاف إليها هيدروكسيد الصوديوم أو بيكربونات الصوديوم ثم الكلوروفورم. الطبقة العلوية (المائية) يضاف إليها حمض الهيدروكلوريك والكلوروفورم ثم تفصل فى قمع فصل والطبقة المائية تهمل وطبقة الكلوروفورم تحتوى على المركبات ذات الطبيعية الحامضية acidic compounds. كما يوضح شكلى 7-10 و7-11 طرق عامة لإستخلاص مركبات الصابونينات saponins و القلويدات alkaloids.



شكل 7-9: رسم تخطيطى يوضح طريقة الحصول على أقسام المركبات الطبيعية من العينات النباتية.



شكل 7-10. رسم تخطيطى يوضح طريقة عامة للحصول على المستخلص الخام للصابونينات crude saponins.

8. الكشف عن مجاميع المركبات الطبيعية فى المستخلصات باستخدام الجواهر الكاشفة

هى عبارة عن مجموعة من الكواشف أو الجواهر تستخدم للتعرف على وجود أو عدم وجود المجاميع المختلفة للمركبات الطبيعية فى المستخلصات النباتية الخام بدون إجراء عمليات فصل كروماتوجرافى للمستخلص ولذلك فهى طريقة هامة جداً لتوجيه طريقة الفصل أو العزل للمستخلص. تضاف هذه الجواهر عادة إلى محاليل المستخلصات النباتية ولكن فى بعض الحالات يجب أن يطبق المستخلص على شرائح السليكا جيل الرقيقة (TLC) قبل معاملتها بهذه الجواهر وأحياناً تحتاج إلى عملية تسخين. يجب توخى الحذر عند استخدام هذه الجواهر لإنه فى بعض الأحيان النتيجة الموجبة يجب ألا تؤخذ على أنها دليل قاطع على وجود مجموعة معينة من المركبات الطبيعية لأنه فى

بعض الأحيان وجود مركبات أخرى بالعينة تعطى نتائج خاطئة. وبالرغم من ذلك فإن هذه الطريقة تكون فعالة لمعرفة وجود بعض المجاميع الكيميائية فى المستخلص المجهول. فيما يلى أمثلة لبعض الجواهر التى تستخدم للتعرف على بعض أقسام المركبات الطبيعية الثانوية.

أ. القلويدات

الجواهر التالية تستخدم فى الكشف عن القلويدات حيث تعطى نتائج موجبة مع القلويدات ويفضل استخدام أكثر من جوهر للتأكد من النتائج المتحصل عليها. بالرغم من أن بعض القلويدات التى توجد فى المستخلصات النباتية لا يتم الكشف عنها بهذه الجواهر. العديد من هذه الجواهر ربما ترسب القلويدات مما تعطى تنقية أولية للقلويدات ومن هذه الجواهر.

1- جوهر ماير Mayer reagent

الجوهر: محلول1: يحضر بإذابة 1.36 جم من كلوريد الزئبقيك $HgCl_2$ فى 60 مل الماء.

محلول2: يحضر بإذابة 5 جم من يوديد البوتاسيوم فى 10 مل من الماء، يخلط المحلولين ويكمل الحجم إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص النباتى المحمض بحمض الهيدروكلوريك أو حمض الكبريتيك المخفف، فإذا كانت القلويدات موجودة فسوف يتكون راسب أبيض مصفر. يجب عدم رج أنبوبة الإختبار لإنه ربما يسبب ذوبان الراسب المتكون.

2- جوهر دراجندورف **Dragendorff reagent**

الجوهر: محلول1: يحضر بإذابة 8 جم من نترات البزموت $Bi(NO_3)_3.H_2O$ فى 30 % من حمض النيتريك.

محلول2: يحضر بإذابة 27.2 جم من يوديد البوتاسيوم فى 50 مل من الماء، يخلط المحلولين ويكمل الحجم إلى 100 مل. يخلط المحلولين ويترك لمدة 24 ساعة ثم يرشح ويكمل إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص فى بيئة حامضية حيث يعطى لون برتقالى إلى بنى دليل على وجود القلويدات. ويمكن أن يجرى هذا الإختبار أيضا على ورقة الترشيح أو على شريحة السليكا لكن بعد التسخين يظهر لون برتقالى إلى بنى المميز للقلويدات.

3- جوهر فاجنر **Wagner reagent**

الجوهر: يحضر بإذابة 1.27 جم من اليود المتسامى و2 جم من يوديد البوتاسيوم فى 20 مل من الماء ثم يكمل إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص المحمض حيث يعطى راسب بنى دليل على وجود القلويدات.

ب. السيسكيوتربينات اللاكتونية والجليكوسيدات القلبية **Sesquiterpene lactones and cardiac glycosides**

العديد من المركبات التى تحتوى على مجموعة اللاكتون الفا بيتا غير المشبعة α,β unsaturated lactone والتى ربما تعطى نتيجة موجبة مع الجواهر التالية.

العينة النباتية

الإستخلاص بالهكسان أو البتروليم إيثر لإزالة الدهون

مستخلص الهكسان أو البتروليم إيثر يحتوى على الدهون والشموع والكلوروفيل

العينة النباتية (Marc) الإستخلاص بالميثانول

العينة النباتية (Marc) (تهمل)

المستخلص الإيثانولى

- التركيز
- التعليق فى حمض الطرطريك إلى رقم حموضة pH = 5
- التوزيع مع البيوتانول الإيثايل أسيتيت المشبع بالماء

طبقة الإيثايل أسيتيت مركبات متعادلة

الطبقة المائية الحمضية

- تحول إلى القاعدية بواسطة بيكربونات الصوديوم حتى pH = 11
- التوزيع مع الإيثايل أسيتيت

الطبقة المائية تحتوى الإمينات الرباعية وقلويدات N-oxides

طبقة الإيثايل أسيتيت تحتوى على الأمينات الأولية والثانوية والثلاثية

شكل 11. رسم تخطيطى يوضح طريقة عامة للحصول على المستخلص الخام للقلويدات crude alkaloids.

1- جوهر كيد Kedde reagent

الجوهر: محلول1: يحضر بإذابة 2% من 3-5 داينترو بنزويك -3,5 dinitrobenzoic فى الميثانول.

محلول 2: عبارة عن 5.7 % هيدروكسيد بوتاسيوم لامائى.

الطريقة: يضاف قطرة واحدة من كل محلول إلى 0.2-0.4 مل من محلول العينة، أذا ظهر لون أزرق أو بنفسجى بعد خمس دقائق دليل على

وجود مركبات السيسكيوتربينات اللاكتونية. هذا المحلول يجب الأ يحتوى على أسيتون لإنه يعطى لون أزرق غامق.

2- جوهر بالجيت Baljet reagent

الجوهر: محلول1: يحضر بإذابة 1جم من حمض البكريك فى 100 مل إيثانول.

محلول 2: يحضر بإذابة 10 جم من هيدروكسيد الصوديوم فى 100 مل ماء.

الطريقة: يخلط محلول 1 و2 بنسبة 1:1 قبل الاستخدام ويضاف 2-3 قطرات إلى العينة ، اللون البرتقالى أو الأحمر العميق يدل على وجود مركبات السيسكيوتربينات اللاكتونية والجليكوسيدات القلبية. هذا المحلول يجب إلا يحتوى على أسيتون لإنه يعطى لون أزرق غامق.

جـ. الفلافونويدات Flavonoids

يستخدم واحد من الطريقتين التاليتين فى التعرف على وجود الفلافونويدات فى المستخلص النباتى.

1- إختبار شنودا Shinoda test

يحضر المستخلص فى الكحول ويتم إضافة بودرة المنجنيز magnesium powder وعدد من قطرات حمض الهيدروكلوريك المركز ويفضل إضافة كحول البيوتانول الثالثى t-butyl alcohol وذلك لتجنب مشاكل التفاعل العنيف. مركبات الفلافونات flavones والفلافونوليات flavonols والزانثونيات xanthones تعطى لون برتقالى وورد وأحمر إلى

بنفسجى فى هذا الإختبار. وعند استخدام الزنك مكان المنجنيز فإن الفلافانونولات flavanonols فقط هى التى تعطى لون أحمر داكن إلى إرجوانى، فى حين الفلافانونيات flavanones والفلافونولات flavonols تعطى لون وردى خفيف إلى إرجوانى أو لا تعطى على الإطلاق.

2- إختبار حمض الكبريتيك Sulfuric acid test

عند خلط العينة مع حمض الكبريتيك المركز فإن الفلافونات flavones والفلافونولات flavonols تعطى لون أصفر داكن ومركبات الكالكونات chalcones والأيرونيات aurones تعطى لون أحمر إلى أحمر مزرق والفلافانونات flavanones تعطى لون برتقالى إلى أحمر.

غ. البولي فينولات Polyphenols

مثل التانينات tannins وبعض المركبات الفينولية الأخرى حيث تستخدم الجواهر الأتية.

1- إختبار كلوريد الحديديك Ferric chloride test

حيث يحضر المحلول بإذابة 5جم من كلوريد الحديديك فى 100 مل من الماء أو الإيثانول، يتم إضافة عدد من القطرات إلى محلول العينة فإذا تكون لون أزرق أو أزرق داكن أو أزرق مخضر فإنه يدل على وجود البولى فينولات. وهذا ليس إختبار متخصص فقط للتانينات حيث أن المركبات الفينولية الأخرى سوف تعطى نتيجة موجبة.

2- إختبار ملح الجلاتين Gelatin salt test

يوزن 10 مجم من العينة فى 6 مل من الماء الساخن المقطر الخالى من الأيونات ويقسم المحلول فى ثلاث أنابيب، فى الأولى يضاف يضاف 1% من كلوريد الصوديوم وفى الثانية يضاف 1% من كلوريد الصوديوم و5% محلول جلاتين، وفى الثالثة يضاف محلول كلوريد الحديديك. إذا تكون راسب فى الأنبوبة الثانية فهذا دليل على وجود التانينات ووجود نتيجة موجبة فى الأنبوبة الثالثة يدعم وجود التانينات.

هـ. الستيرولات Sterols

الإختبارات التالية ربما فى بعض الإحيان تعطى نتيجة موجبة مع بعض المركبات الأخرى غير الاستيرولات.

1- إختبار ليبرمان-برتشارد Liebermann-Burchard test

يحضر الجوهر بخلط 1 مل من اندريد حمض الخليك acetic anhydride و 1 مل من الكلوروفورم ويتم التبريد إلى درجة صفر مئوية ويتم إضافة قطرة واحدة من حمض الكبريتيك المركز. يضاف هذا الجوهر على محلول العينة فى الكلوروفورم فإن تكون لون أزرق أو أخضر أو أحمر أو برتقالى يدل على وجود الاستيرولات. وتكون أعلى شدة للون بعد من 15-20 دقيقة، هذا الإختبار يمكن استخدامة أيضا مع الترايتربينات غير المشبعة.

2- تفاعل سالكوسكى **Salkowski test**

يتم إذابة 1-2 مجم من العينة فى 1 مل من الكلوروفورم ويضاف 1 مل من حمض الكبريتيك المركز حيث يتكون طبقتين مع وجود لون أحمر دليل على وجود الاستيرولات.

و. الصابونينات **Saponins**

عند رج المحلول المائى للعينة المحتوية على الصابونينات تتكون رغاوى والتى تكون ثابتة لمدة 15 دقيقة أو أكثر. هناك إختبار أخر وهو قدرة الصابونينات على تحليل كرات الدم الحمراء لكن هذه القدرة قد تثبط فى حال وجود التانينات فى العينة النباتية.

المراجع

Akhtar, M. N., Atta-ur-Rahman, Choudhary, M. I., Sener, B., Erdogan, I., and Tsuda, Y. (2003) New class of steroidal alkaloids from Fritillaria imperialis. Phytochemistry 63, 115–122.

Banthorpe, D. V. (1991) Classification of terpenoids and general procedures for their characterisation, in Methods in Plant Biochemistry, vol. 7 (Dey, P. M. and Harborne, J. B., eds.) Academic, New York.

Benthin, B., Danz, H., and Hamburger, M. (1999) Pressurized liquid extraction of medicinal plants. J. Chromatogr. A 837, 211–219.

Bevan, C.D. and Marshall, P.S. (1994) The use of supercritical fluids in the isolation of natural products, *Nat. Prod. Rep.*, 11, 451.

Bhakuni, D.S. and Rawat, D.S. (2005) *Bioactive Marine Natural Products*, Springer, Berlin,

Cannell, R.J.P. (Ed.) (1998) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology 4*, Humana Press, Totowa, NJ.

Cordell, G. A. (1981) Introduction to the Alkaloids: A Biogenetic Approach. Wiley-Interscience, New York.

Farnsworth, N. R. (1966) Biological and phytochemical screening of plants. J. Pharm. Sci. 55, 225–276.

Hamburger, M., Baumann, D., and Adler, S. (2004) Supercritical carbon dioxide extraction of selected medicinal plants: effects of high pressure and added

ethanol on yield of extracted substances. Phytochem. Anal. 15, 46–54.

Harborne, J. B. (1998) Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis. 3 ed., Chapman & Hall, New York.

Hesse, M. (2002) Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Hostettmann, K., Hostettmann, M., Marston, A. (1991) Saponins, in Terpenoids (Charlwood B. V., Banthorpe D. V., eds.), Methods in Plant Biochemistry (Dey, P. M. and Harborne, J. B., eds.), vol. 7, Academic Press, San Diego, CA, pp. 435–471.

Huie, C.W. (2002) A review of modern sample preparation techniques for the extraction and analysis of medicinal plants, *Anal. Bioanal. Chem.*, 373, 23.

Kiehlmann, E. and Li, E. P. M. (1995) Isomerisation of dihydroquercetin. J. Nat. Prod. 58, 450–455.

Machida K., Trifonov I. S., Ayer W. A., et al. (2001) 3(2H)–Benzofuranones and chromanes from liquid cultures of the mycoparasitic fungus Coniothyrium minitans. Phytochemistry 58, 173–177.

Markham, K. R. (1982) Techniques of Flavonoid Identification. Academic Press, New York.

Natori, S., Ikekawa, N., and Suzuki, M. (1981) *Advances in Natural Products Chemistry. Extraction and Isolation of Biologically Active Compounds*, A Halstead Press Book, Wiley, NY.

Phillipson, J. D. and Bisset, N. G. (1972) Quaternisation and oxidation of strychnine and brucine during plant extraction. Phytochemistry 11, 2547–2553.

Rayne, D.E. (2004) Modern extraction techniques, *Anal. Chem.*, 76, 4659.

Sarker, S.D., Latif, Z., and Gray, A.I. (Eds) (2006) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology 20, Second Edition*, Humana Press, Totowa, NJ.

Segelman, A. B., Farnsworth, N. R., and Quimby, M. W. (1969) Biological and phytochemical evaluation of plants. III. False-negative saponin test results induced by the presence of tannins. Lloydia 32, 52–58.

Shimizu, Y. (1998) Purification of water-soluble natural products, in *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology*, Vol. 4. Cannell, R.J.P. (Ed), Humana Press, Totowa, NJ, 329p.

Starmans, D. A. J. and Nijhuis, H. H. (1996) Extraction of secondary metabolites from plant material: a review. Trends Food Sci. Technol. 7, 191–197.

Tringali, C. (Ed.) (2000) *Bioactive Compounds from Natural Products; Isolation, Characterization and Biological Properties*, CRC Press, Boca Raton, FL.

Venkat, E. and Kothandaraman, S. (1998) Super critical fluid methods, in *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology*, Vol. 4., Cannell, R.J.P. (Ed), Humana Press, Totowa, NJ, 91p.

Wagman G.H. and Cooper R. (Eds) (1989) *Natural Products Isolation: Separation Methods for Antimicrobials, Antiviral and Enzyme Inhibitors,*

Journal of Chromatography Library, Vol. 43, Elsevier, Amsterdam.

Waksmundzka-Hajnos, M., Petruczynik, A., Dragan, A., Wianwska, D., Dawidowicz, A., and Sowa, I. (2004) Influence of the extraction mode on the yield of some furanocoumarins from Pastinaca sativa fruits. J. Chromatogr. B 800, 181–187.

Weinstein, M.J. and Wagman, G.H. (Eds) (1978) *Antibiotics: Isolation, Separation, Purification, Journal of Chromatography Library*, Vol. 15, Elsevier, Amsterdam.

الباب الثامن

عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية

Isolation and purification of plant natural products

1- مقدمة

تناولنا فى الباب السابق الطرق المختلفة لإستخلاص العينات النباتية، وبغض النظر عن طريقة الإستخلاص المستخدمة والتى تعتمد بالطبع على الخصائص الطبيعية والكيميائية للمواد المراد إستخلاصها، فإن المستخلص الناتج يحتوى علي عشرات بل مئات المركبات. وللحصول على المركبات المرغوبة المسئولة عن الفاعلية البيولوجية للنبات أو المستخلص فلابد من أجراء عمليات الفصل isolation وعمليات التنقية purification على المستخلص الخام حتى نحصل على المركبات فى صورة نقية. وتعتبر عمليات العزل والتنقية معقدة وهامة جداً وهى من أهم الخطوات لنجاح الدراسات والأبحاث فى هذا المجال ، لذلك يجب الحذر والحيطة أثناء عمليات الفصل والتنقية حتى لا تفقد المركبات المرغوبة جزئياً أو كلياً أثناء الخطوات العديدة لهذه العملية، وتتضح أهمية هذه الخطوة إذا نظرنا إلى أن تركيز المركبات الثانوية فى النبات غالبا ما يكون فى حدود 0.01% مع وجود بعض الإستثناءات. هذا التركيز المنخفض لهذه المركبات الثانوية وكذلك عدم الثبات الكيميائى لبعضها ووجودها فى صورة مخاليط معقدة يصعب من عمليات التنقية ويجعلها تحتاج إلى بعض الخبرات والمهارات وكثير من الصبر والجلد.

وعمليات العزل والتنقية عديدة ومتنوعة وقد حدث تطور كبير فى طرق التنقية بداية من السبعينيات فى القرن الماضى حتى وقتنا هذا. وتشمل عمليات العزل والتنقية طرق الفصل الكروماتوجرافى المختلفة والتى منها استخدام شرائح أو صفائح السليكا جيل التقليدية preparative thin layer chromatography (PTLC) وطرق الكروماتوجرافى السطحى المعدلة والتى هى عبارة عن تطوير للـ PTLC مثل كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة المدعم بقوة الطرد المركزى centrifugal thin-layer chromatography (CTLC) وكروماتوجرافى الطبقة الرقيقة عالى الضغط overpressure layer chromatography (OPLC) والأنواع المختلفة لأعمدة الكروماتوجرافى مثل العمود التقليدى المفتوح المعتمد على الجاذبية open column chromatography (CC) والعمود المدعم بتيار من النيتروجين أو من الهواء flash chromatography (FC) والعمود المدعم بالتفريغ vacuum chromatography (VC) وكذلك أنواع الكروماتوجرافى السائل المختلفة فى الضغط مثل الكروماتوجرافى السائل منخفض الضغط low-pressure liquid chromatography (LPLC) والكروماتوجرافى السائل متوسط الضغط medium-pressure liquid chromatography (MPLC) و الكروماتوجرافى السائل عالى الضغط high-pressure liquid chromatography (HPLC) . بالإضافة إلى ذلك هناك طرق الفصل والتى فيها كل من الوجه الثابت والوجه المتحرك سائلين بدون مواد دعامية فى الأعمدة والتى تسمى counter-current chromatography (CCC) ويوجد منها الكروماتوجرافى السائل ذو تيار القطرات المستمر droplet counter-current chromatography (DCCC) وأنواع أخرى هى تطوير للطريقة الأخيرة مثل الطريقة المدعمة بالدوران rotation locular counter-current chromatography (RLCC) أو المدعمة بالطرد المركزى مثل high-speed counter-current chromatography (HSCCC) و

high-performance centrifugal partition chromatography (HPCPC) . كل هذه الطرق تستخدم فى عزل وتنقية المركبات الطبيعية من النبات ولكن فى السنوات الأخيرة التركيز منصب اكثر على استخدام كروماتوجرافى السائل خاصة MPLC و HPLC وبالطبع مع استخدام الأعمدة وكروماتوجرافى الطبقة الرقيقة والأهم هو استخدام أكثر من طريقة لعزل المركبات فى صورة نقية.

من المهم بمكان أن نعرف أنه منذ قديم الأزل وأن النباتات ومستخلصاتها تستخدم فى صورة خام سواء كان فى العلاج أو فى مكافحة الأفات لكن يجب أن نضع فى الإعتبار أن لاستخدام المستخلصات الخام سواء كان فى الطب أو فى الزراعة له بعض العيوب نذكر منها: 1) إختلاف نسب المواد الفعالة الموجودة فى النبات بإختلاف المنطقة الجغرافية وموسم الحصاد والظروف البيئية والمناخية وطبيعة التربة وغيرها، 2) وجود بعض المركبات الأخرى المصاحبة للمركبات الفعالة والتى عادة ما تسبب تأثير تنشيطى أو تأثير تضاد وغيرها من التأثيرات غير المرغوبة وكذلك التأثيرات غير المتوقعة وكذلك تغييرات فى الفاعلية البيولوجية، 3) ربما يحدث تغيير فى الفاعلية البيولوجية أو ربما تفقد الفاعلية البيولوجية تماماً نتيجة لإختلاف عمليات التجميع والتخزين وإعداد المواد الخام. لذلك فإن عزل وتنقية المركبات النقية المسئولة عن الفاعلية البيولوجية له العديد من المميزات منها: 1) أن المركب النقى يمكن تطبيقه ومعاملة الكائنات المستهدفة بدقة وجرعات صحيحة وبطريقة يمكن اعادتها أو تكرارها reproducible ، 2) عزل المركب فى صورة نقية يساعد على تطوير أو إيجاد طريقة تحليل للمركب أو مجموعة المركبات والذى يساعد على التعرف على هذه المركبات داخل المستخلص الخام للنباتات وداخل المنتجات المعدة للإستعمال الطبى والغذائى وهو ما يعرف بمراقبة الجودة quality control، 3) عزل المركبات فى صورة نقية يساعد على التعرف

على التركيب الكيميائى للمركب والذى يسمح بعد ذلك بإمكانية تخليق أو تحضير هذا المركب أو تعديل التركيب الكيميائى للمركب لتحسين الفاعلية، وكذلك إمكانية تقدير مكانيكية أحداث الفعل البيولوجى أو إحداث الفعل العلاجى أو السام. وهذا بدورة ربما يقلل من الإعتماد على النباتات كمصدر للمركب، وكذلك سوف يتيح الفرصة لدراسة العلاقة بين التركيب الكيميائى والنشاط البيولوجى مما يسهل من الحصول على مركبات جديدة لها نفس الفاعلية أو ربما أكثر فاعلية.

قبل البدء فى عمليات التنقية هناك العديد من العمليات التى تجرى على العينات النباتية أو المستخلصات والتى تسمى عمليات ما قبل التنقية pre-purification ، والهدف من هذه العمليات تقليل التداخل لبعض المواد الموجودة فى العينة مع المواد المالئة للأعمدة التى يحدث عليها عمليات الفصل، كما أن هذه العمليات يكون الهدف منها عمل فصل أولى لبعض مكونات العينة. فعلى سبيل المثال أستخلاص العينة النباتية أولاً بواسطة مذيب غير قطبى للتخلص من المواد الدهنية والزيتية والتى أحياناً تكون غير مرغوبة. أما استخدام المذيبات القطبية مباشرة يعطى مدى واسع من المركبات القطبية وغير القطبية وهنا يمكن توزيع العينة بين مذبيين لا يمتزجان أحدهما قطبى الأخر غير قطبى للتخلص من المواد الدهنية. وهناك بعض العمليات الأخرى التى تجرى قبل عمليات التنقية والفصل الكروماتوجرافى مثل عمليات الترشيح والترسيب والتخلص من الكلوروفيل والشموع والتانينات. ويمكن أحياناً إجراء ما يعرف بالإستخلاص على الوجه الثابت أو solid-phase extraction وهى عبارة عن أعمدة صغيرة تملأ ببعض المواد مثل السليكا والألومينا والسليت السيفاديكس ويوجد منها نوعين الأول يمسك المادة المراد فصلها على المادة المالئة للعمود والمواد الأخرى غير المرغوبة تمر خارج العمود أما النوع الثانى

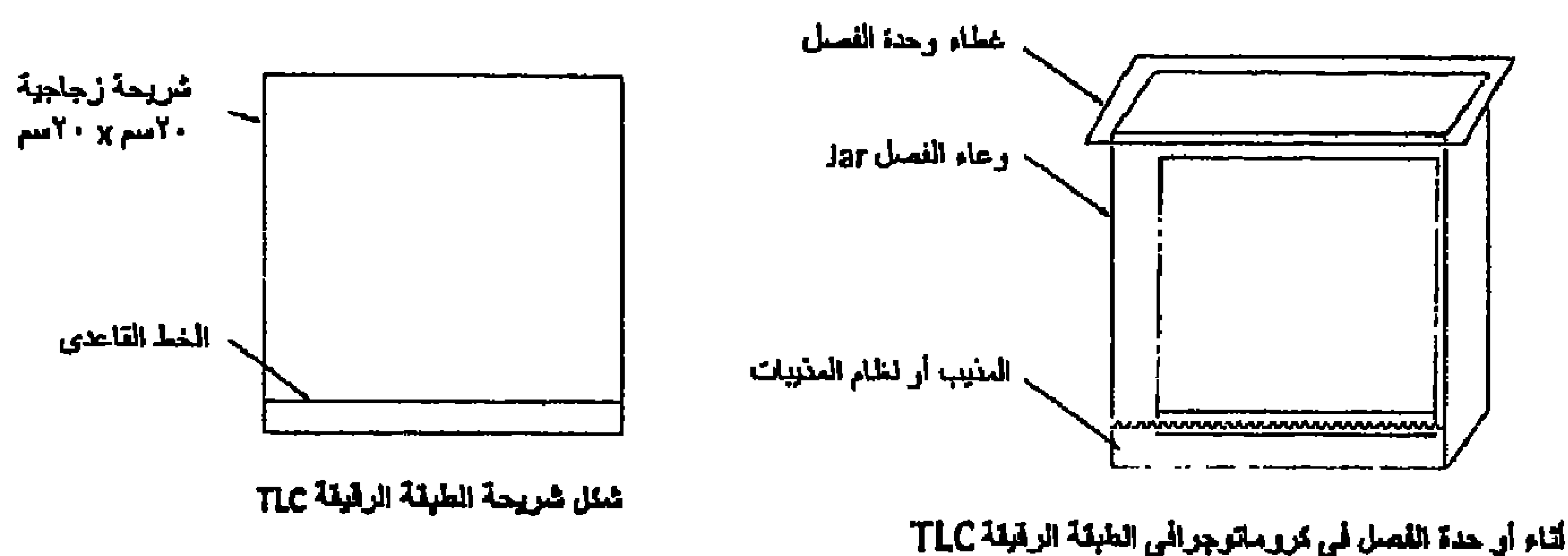
ففيه المواد المراد تنقيتها تمر خارج العمود والمواد المتداخلة أو الشوائب وغير المرغوبة تمسك على العمود.

2. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة (السطحى) Planer chromatography

أ. كروماتوجرافى شرائح الطبقة الرقيقة التقليدية Preparative thin-layer chromatography

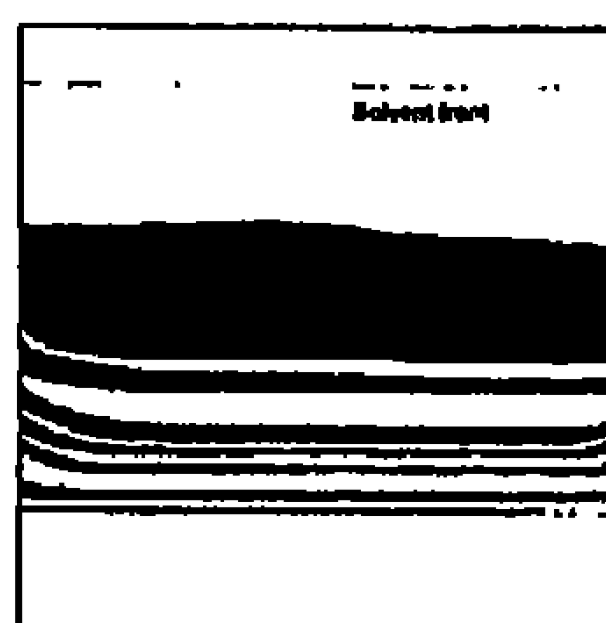
طريقة الشرائح التقليدية ما زالت طريقة أساسية وإقتصادية فى معظم معامل الكيمياء العضوية ومعامل المنتجات الطبيعية. وبالرغم من أن السليكا جيل هى أكثر المواد المستخدمة كوجه ثابت أو مادة مادصة فى هذه الطريقة فإنه يوجد مواد أخرى مثل السليكا جيل شديدة النعومة والسليلوز وبعض المواد المادصة ذات النشاط الضوئى Chiral phases تزيد من تطبيقات هذه الطريقة. ويمكن تطويع هذه الطريقة لفصل كميات فى حدود من المليجرام إلى الجرامات، ويمكن إجراء هذه الطريقة عملياً بإختيار المذيب المناسب أو نظام المذيبات المناسبة وذلك من خلال تطبيق العينة المراد تنقيتها على شريحة رقيقة صغيرة والتى عادة ما تكون مصنوعة من رقائق البلاستيك أو الألومنيوم وإختبار عملية الفصل فى عدد من المذيبات وذلك لتحديد المذيب المناسب. بعد إختيار المذيب المناسب يتم تطبيق العينة على الشريحة الزجاجية (20سم × 20 سم) (شكل 8-1) بدقة وعناية فائقة وبعد ذلك توضع الشريحة فى المذيب المناسب داخل أناء أو غرفة الفصل محكمة الغلق (PTLC Jar) وتترك فترة من الوقت حتى يصل المذيب إلى خط الإمامى front line ثم بعد ذلك ترفع الشريحة من الأناء وتفحص الشريحة أما بالعين فى حالة فصل المركبات الملونة أو تحت لمبة الأشعة فوق البنفسجية UV lamp فى حالة المركبات غير الملونة ويحدد حول كل مركب بالقلم الرصاص ويتم بعد ذلك كشط أو كحت السليكا جيل لكل مركب على حدة ووضع السليكا جيل الناتجة فى دورق

مخروطى مع كمية مناسبة من المذيب لفترة زمنية معينة ثم الترشيح ثم يؤخذ الراشح الناتج ويجفف ويتم الحصول على المركب فى صورة نقية. وبالطبع تحتاج هذه العملية إلى مهارات خاصة فى عملية التطبيق والفصل حتى تتم العملية بنجاح بدون فقد فى العينة المراد تنقيتها.



شكل شريحة الطبقة الرقيقة TLC

أناء أو حدة الفصل فى كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة TLC



شكل المركبات المفصولة على شريحة الطبقة الرقيقة TLC

شكل8-1. رسم يوضح شريحة الطبقة الرقيقة ووحدة الفصل وشكل المركبات بعد الفصل على الشريحة.

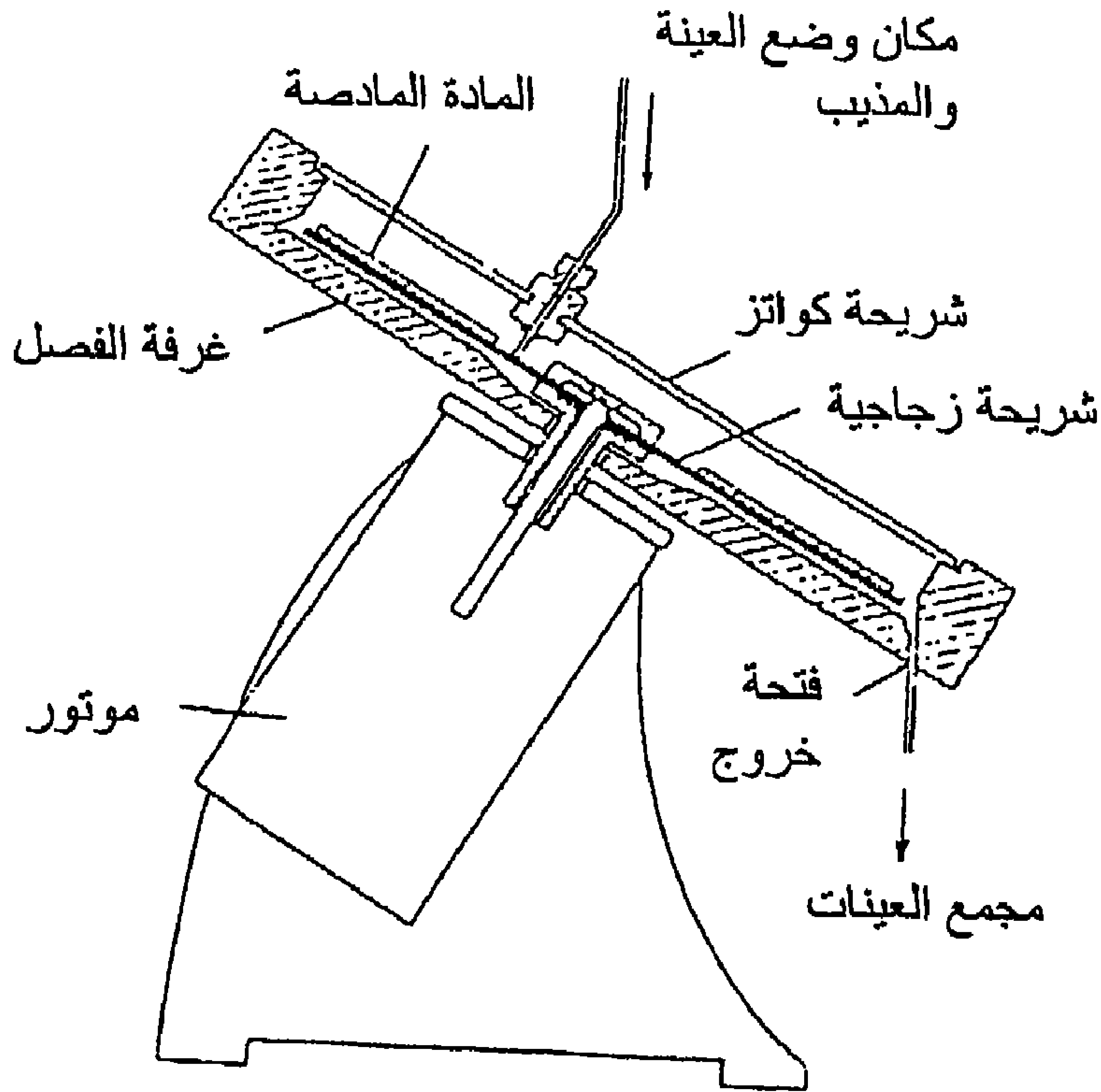
طريقة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة التقليدية لها عدد من العيوب مثل: 1) كمية أو وزن العينة لكل شريحة (20 سم ×20 سم) يكون محدود ويحد أقصى حوالى 100 مجم ، ولكن عملياً يجب أن تكون العينة فى حدود 20 إلى 40 مجم لكل شريحة ويعتمد ذلك على طبيعة العينة وعدد المركبات الموجودة فى العينة وكذلك قيمة معامل الإعاقة أو (R_f) Retention time لمكونات العينة المراد فصلها، 2) تطبيق العينة على الشريحة يكون غير متجانس أو متناسق وذلك عند تطبيقة يدوياً، 3) إسترجاع المركبات من على

الشريحة يكون صعباً وأحياناً يسبب مشاكل صحية للقائم بعملية الفصل حيث يتعرض لإستنشاق بعض حبيبات السليكا شديدة النعومة، لذلك يجب أخذ بعض الإحتياطات، 4) عملية الفصل تستغرق وقت طويل نسبياً.

ب. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى Centrifugal Thin Layer Chromatography (CTLC)

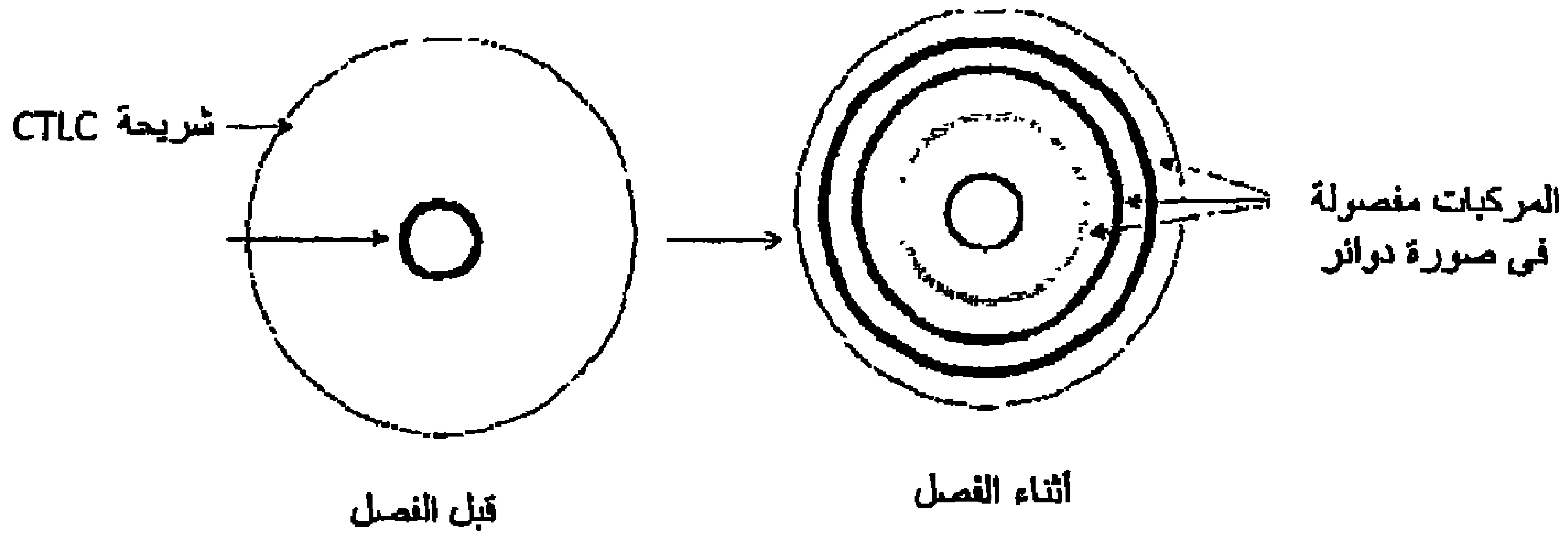
هذه الطريقة تم تطويرها للتغلب على بعض مشاكل طريقة شريحة الطبقة الرقيقة التقليدية والتى يكون فيها زمن وجود العينة على الشريحة طويل وكذلك زمن الهجرة طويل وصعوبة إسترجاع المركبات المفصولة من على الشريحة. تعتمد هذه الطريقة على قوة الطرد المركزى لإسراع مرور الوجة المتحرك (المذيب) خلال الوجة الثابت (المادة المادصة) على الشريحة. وتتكون وحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى (شكل 8-2) من شريحة أسطوانية توضع بشكل مائل قطرها 24 سم وسمك الطبقة المادصة أو طبقة الفصل أما 1 و2 و4 مم.

يمكن استخدام مادة السليكا جيل Silica gel GF_{254} وأكسيد الألومنيوم Aluminum oxide 60 GF_{254}. الشريحة تدور بسرعة 800 دورة/دقيقة بواسطة موتور كهربائى. يتم تطبيق العينة فى مركز الشريحة ثم يتم ضخ المذيب خلال الشريحة بمعدل 3-6 مل/ثانية. ونتيجة لذلك تنفصل المواد فى صورة دوائر (شكل 8-3) لها مركز واحد خلال الشريحة ويتم خروج المذيب حاملاً المركبات المفصولة من النهاية الخارجية للشريحة. يمكن أن يتم فصل كميات تتراوح بين 50 إلى 500 مجم من العينة على شريحة سمك المادة المادصة بها 2 مم. كل شريحة يمكن أن تفصل نفس الكمية التى يتم فصلها على الشريحة الزجاجية التقليدية (20سم x20سم) والتى لها نفس سمك طبقة



شكل8-2. رسم توضيحى لوحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى CTLC.

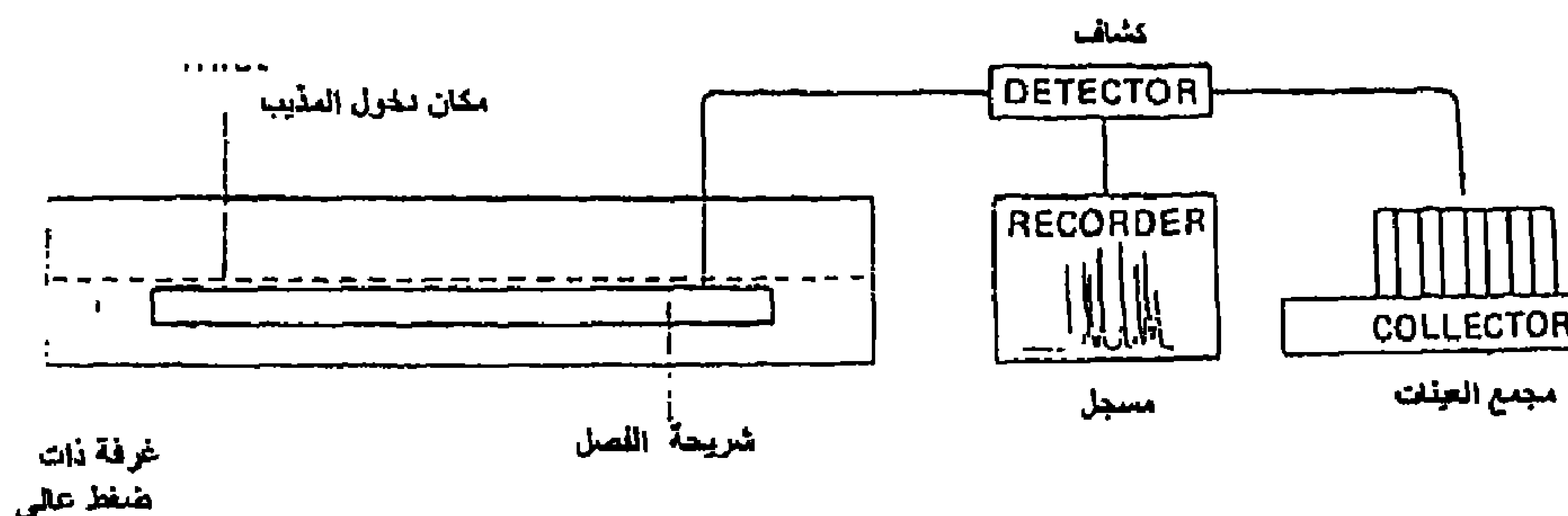
المادة المادصة. هذه الطريقة تعتبر سريعة نسبياً ولا تحتاج لكحت أو كشط المادة المادصة من على الشريحة لفصل المركبات. من الممكن غسل الشريحة وإعادة استخدامها. كما أنه من الممكن استخدام أكثر من نظام مذيبات أثناء الفصل والذى يعرف بـ Step gradient elution. هنا يكون وقت التلامس بين العينة والوجه الثابت أو المادة المادصة قليل. هذه الطريقة مفيدة جداً لفصل العديد من اقسام المركبات الطبيعية. لكن يعيب هذه الطريقة أن أكبر سمك لطبقة الفصل هو 4 مم وكذلك محدودية أو قلة عدد المواد المادصة المستخدمة كوجه ثابت.



شكل 8-3. شريحة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى بعد تطبيق العينة قبل الفصل وشكل المركبات أثناء عملية الفصل وهى مفصولة فى صورة دوائر.

جـ. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الضغط العالى Over Pressure Thin Layer Chromatography (OPTLC)

يمكن لهذه الطريقة أن تستخدم فى التحليل وفصل المركبات. فى طريقة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة عالية الضغط يتم إستبدال الوجه الغازى بغشاء مطاطى مع تطبيق ضغط خارجى. ويتم ضخ الوجه المتحرك (المذيب) بمضخة خلال الوجه الثابت (المادة المادصة) ويتم إزاحه المركبات من نهاية الشريحة التى تكون أبعادها20 سم x 40 سم ويتم تجميع القطفات Fractions وعليه يتم فصل المركبات (شكل 8-4). حجم العينة يمكن أن يتراوح بين 50 مجم إلى 500 مجم. وعليه فإن هذه الطريقة يمكن تطبيق كمية أكبر من العينة عن الشريحة التقليدية وكذلك زمن الفصل أقل وتعطى كفاءة فصل ممتازة. العديد من المركبات الطبيعية تم فصلها بهذه الطريقة مثل القلويدات والأنثراكينونات والصابونينات والدايتربينات.



شكل8-4. رسم توضيحى لوحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الضغط العالى OPTLC.

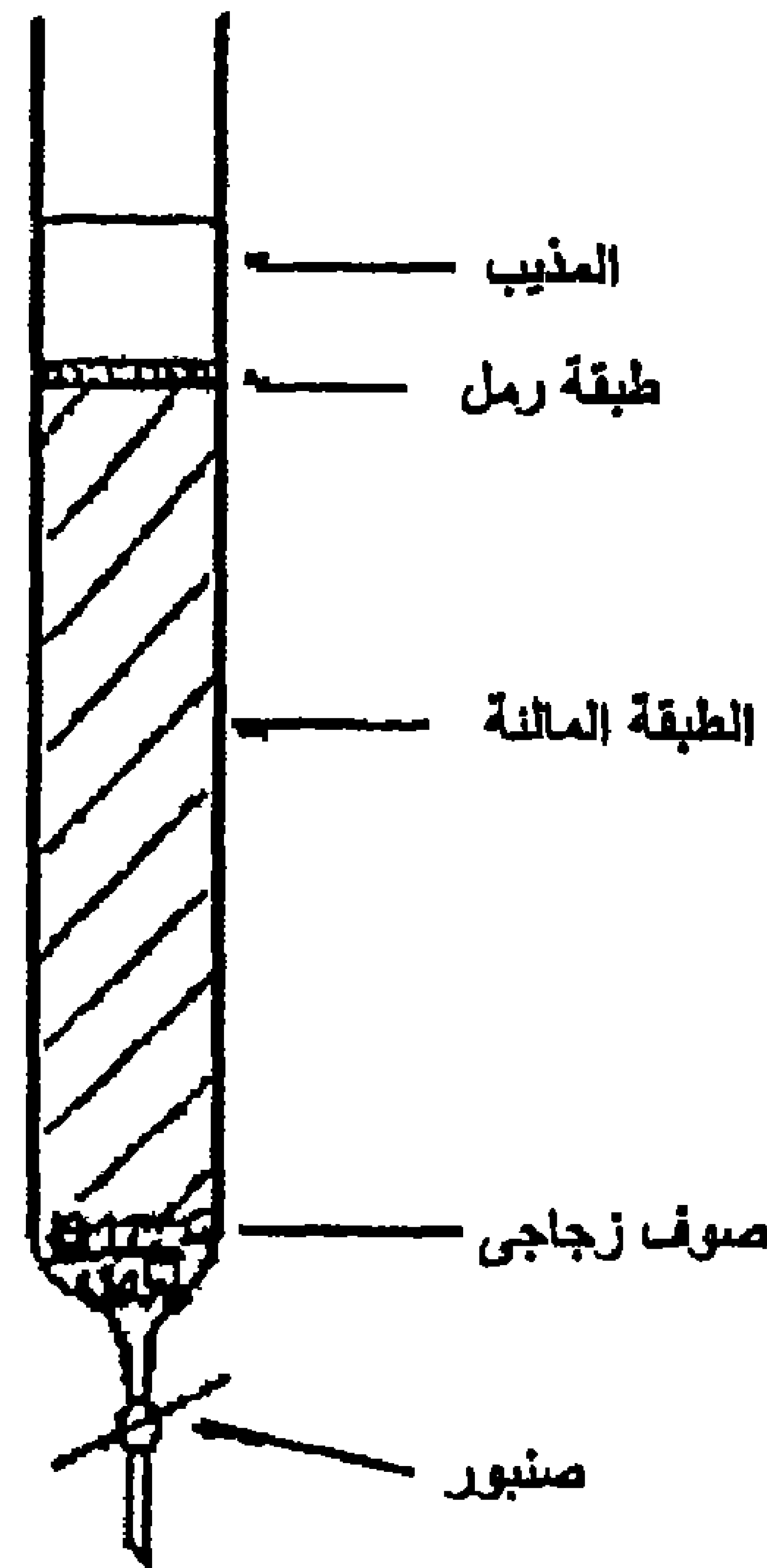
3. الأعمدة الكروماتوجرافية Column Chromatography (CC)

أ. العمود الكروماتوجرافى المفتوح أو التقليدى Open Column Chromatography

العمود التقليدى أو المفتوح (شكل 8-5) المعتمد على الجاذبية ما زال يستخدم بكثرة فى معامل الكيمياء العضوية ومعامل كيمياء المنتجات الطبيعية سواء كان فى عمليات الفصل الأولية أو عمليات التنقية. وعادة ما يكون وزن العينة إلى المادة المالئة للعمود (المادصة أو الوجه الثابت) تتراوح بين 10:1 إلى 300:1 ويعتمد ذلك على صعوبة عملية الفصل ومكونات العينة المراد فصلها، فعلى سبيل المثال فى المستخلصات النباتية الخام تكون هذه النسبة كبيرة أما فى العينات التى تحتوى على عدد من قليل المركبات تكون هذه النسبة صغيرة. لكن فى الغالب فى حالة المستخلصات النباتية تكون النسبة بين العينة والمادة المالئة 50:1.

يوجد عدد من المواد المالئة للعمود أو الوجه الثابت مثل السليكا جيل والألومينا والسيفاديكس وغيرها من المواد، ويتم أختيار المادة المالئة للعمود على حسب طبيعة العينة المراد فصلها. يوجد أكثر من طريقة لملء العمود

مثل الطريقة الجافة والطريقة الرطبة، ففى الطريقة الجافة يتم وزن كمية المادة المالئة والتى تتناسب مع وزن العينة وحجم العمود ويتم ملء العمود على الجاف ويجب محاولة كبس العمود جيداً حتى نتجنب وجود فراغات مملوءة بالهواء ثم بعد ذلك يتم وضع المذيب لتشبيع المادة المالئة. أما فى الطريقة الرطبة فيتم ملء العمود فى وجود المذيب داخل العمود وذلك بعد عمل معلق من المادة المالئة مع المذيب الذى سوف نبدأ به عملية الإزاحة ويجب أيضا الحذر أثناء عملية ملء العمود حتى لا تتكون فرغات أو فقعات هواء تؤثر على كفاءة الفصل. يفضل وضع طبقة من الصوف الزجاجى أسفل العمود كما يفضل وضع طبقة من الرمل النقى Sea Sand على قمة المادة المالئة للعمود حتى لا يحدث خلل على سطح العمود أثناء تطبيق العينة. بعد ملء العمود يتم وضع العينة ثم يتم إضافة المذيب وتبدأ عملية الفصل.

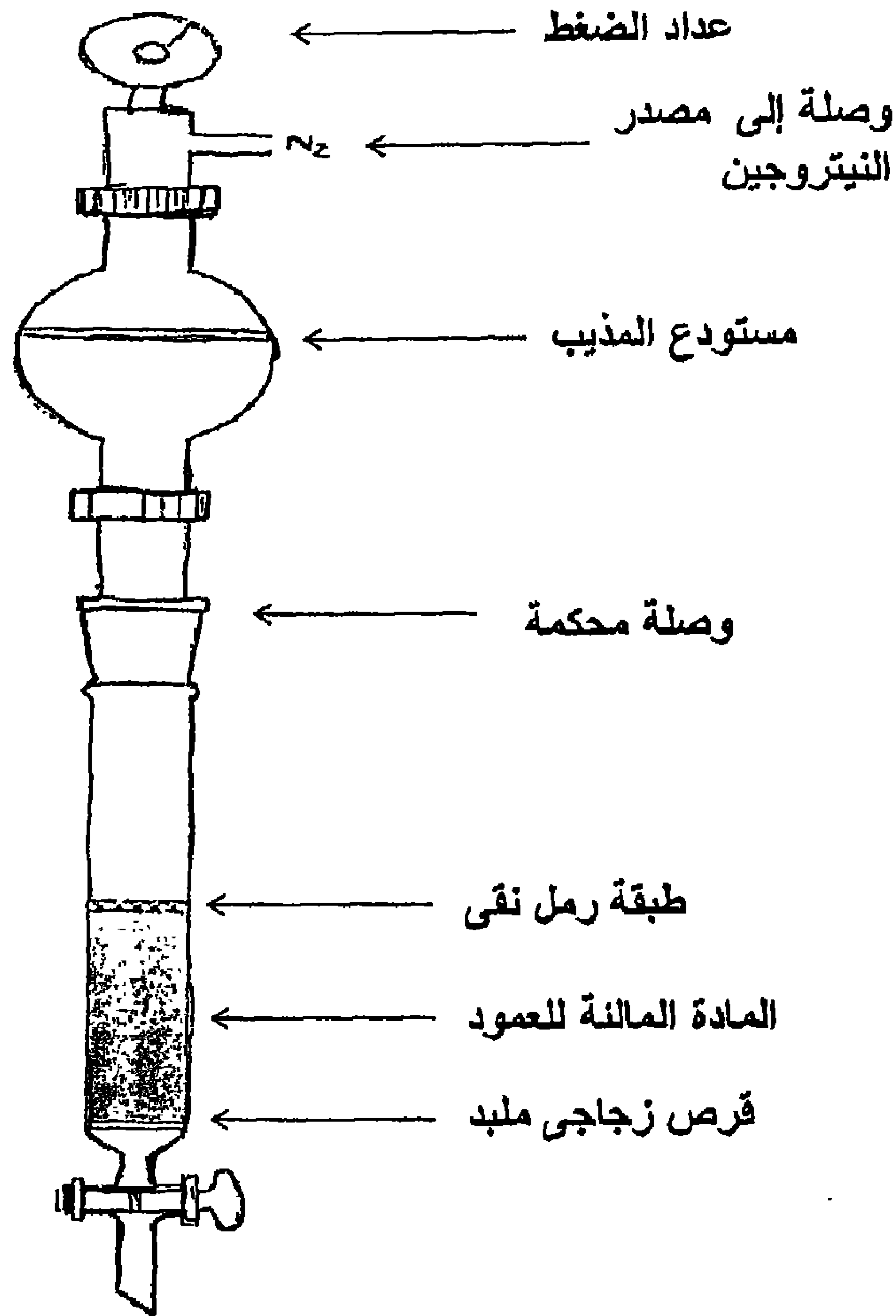


شكل 8-5. رسم يوضح العمود الكروماتوجرافى التقليدى أو المفتوح.

تعتبر هذه الطريقة بطيئة مع إمكانية فقد جزء من العينة على العمود حيث لا يمكن إسترجاعها، كما أن لها درجة تكرار أو إعادة منخفضة low reproducibility حيث أنها تعتمد على مهارة القائم بعملية الفصل. تحتاج هذه الطريقة كمية كبيرة من المذيبات والتى عادة فى حالة نظام الإزاحة المتدرج القطبية لايمكن إسترجاع المذيبات مرة أخرى.

ب. عمود الفلاش الكروماتوجرافى Flash Chromatography (FC)

فى هذه الطريقة يتم استخدام تيار من الهواء أو النيتروجين من أعلى العمود حتى يتم إسراع عملية الفصل وهى تعطى كفاءة فصل متوسطة. يمكن أن يستخدم أدوات معملية بسيطة لتجهيز العمود وإجراء عملية الفصل بهذه الطريقة، عادة ما يكون قطر العمود من 1–5 سم مع وجود صنبور على نهايته السفلى ويتم ملء العمود إما بالطريقة الرطبة أو الجافة ثم يتم وضع العينة والمذيب ويدفع المذيب بتيار من النيتروجين أو الهواء بضغط حوالى 1 بار فوق الضغط الجوى كما هو موضح فى شكل 8–6. عادة ما تستخدم السليكا جيل ذات قطر الحبيبات 25 –100 ميكرومتر كمادة مالئة للعمود فى الكروماتوجرافى العادى أوnormal phase chromatography أو بعض المواد الأخرى مثل RP–18 فى الكروماتوجرافى العكسى reversed phase chromatography.

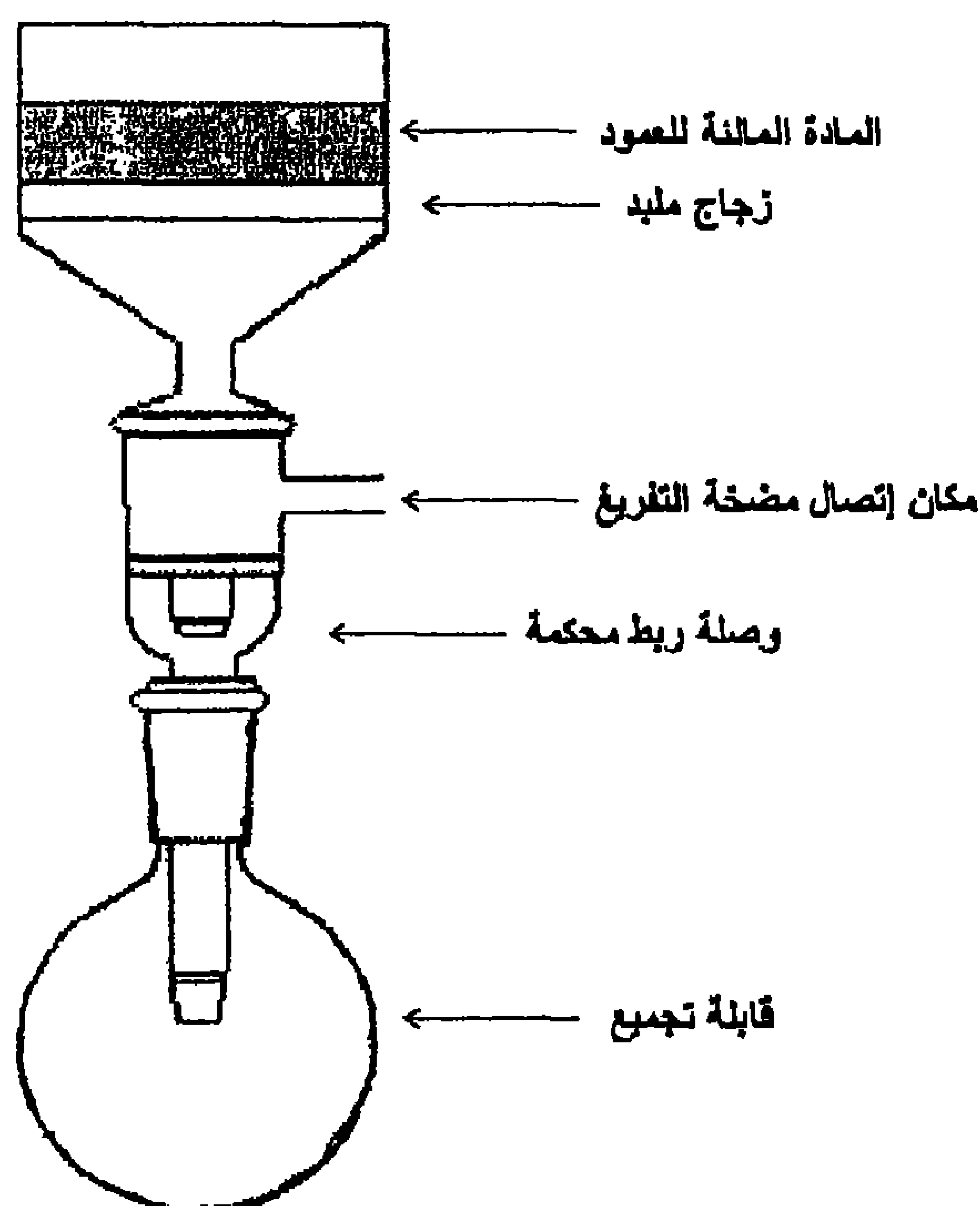


شكل 8-6. عمود الفلاش الكروماتوجرافى.

جـ عمود الكروماتوجرافى السائل تحت تفريغ Vacuum Liquid Chromatography (VLC)

فى هذه الطريقة يتم إسراع عملية الفصل باستخدام التفريغ حيث يتصل العمود بمضخة من أسفل وهذه الطريقة شائعة الاستخدام فى الفصل الأولى المبدئى للعينات. حيث تستخدم لفصل مكونات المستخلصات النباتية إلى الجزء غير القطبى والجزء المتوسط القطبية والجزء القطبى. والعمود يكون عبارة عن

قمع أسفله قرص من الزجاج الملبد (شكل 8-7) ومتصل بإحكام بقابلة زجاجية وبه فتحة جانبية تتصل بالمضخة. يتم ملء العمود بالمادة المادصة والتى قد تكون السليكا جيل من نفس درجة السليكا المستخدمة فى كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة أو أكسيد الألومنيوم أو قد تكون أى مادة أخرى تستخدم فى الكروماتوجرافى المعكوس الوجه أو المقلوب reversed phase chromatography . بعد ذلك يتم تطبيق العينة بطريقة متجانسة على قمة العمود وتبدأ عملية الإزاحة بالمذيبات تحت تفريغ ، ويمكن هنا استخدام المذيبات المتدرجة فى القطبية وكذلك قد يسمح للعمود بالجفاف بعد كل نظام للمذيبات بالرغم من أنه يمكن تطبيق كميات من العينة تتراوح بين عدد من الجرامات إلى 50 جرام ، إلا أنه يفضل استخدام هذه الطريقة فى فصل الكميات الكبيرة.



شكل 8-7. عمود الكروماتوجرافى السائل تحت تفريغ.

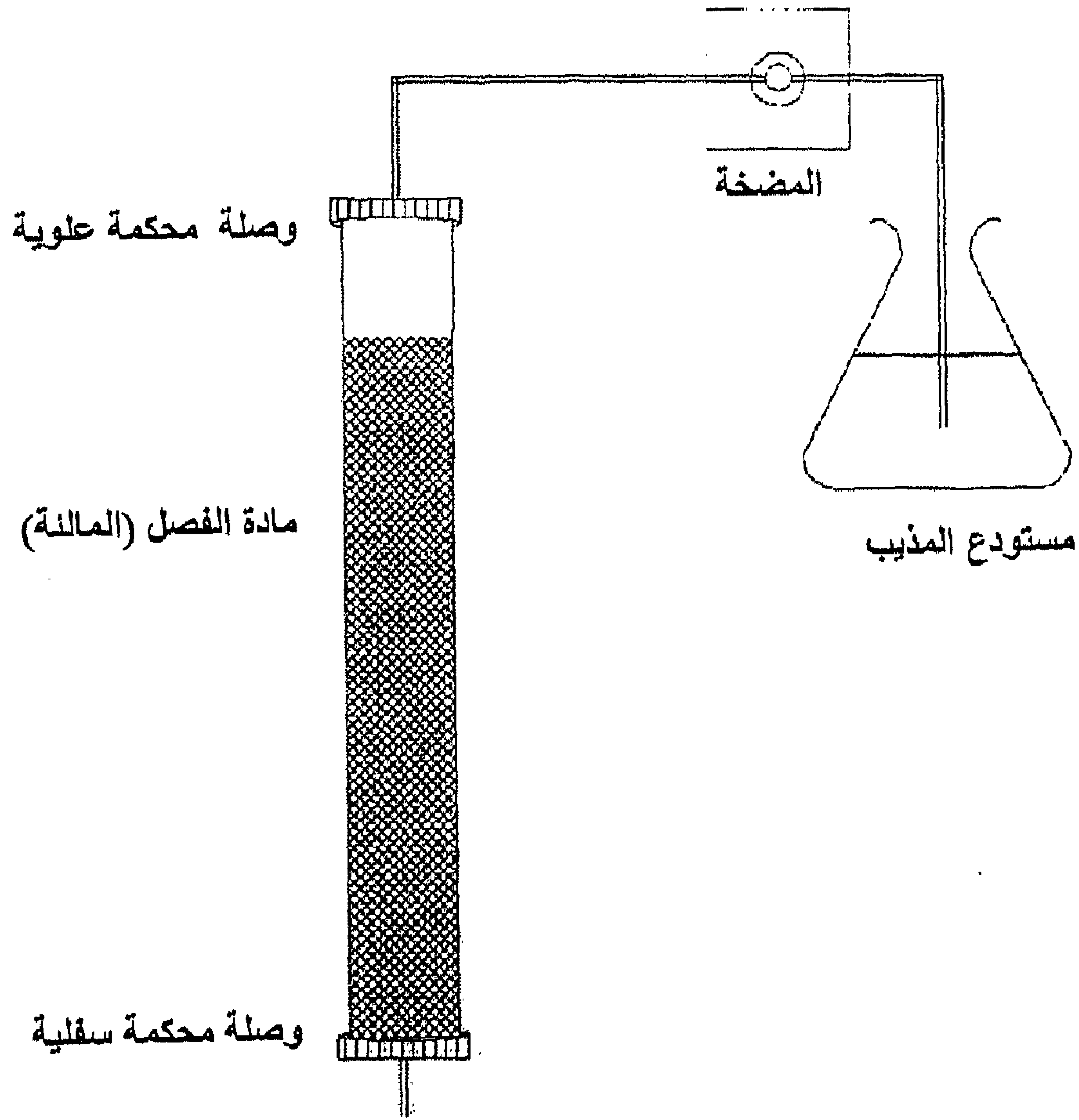
4. كروماتوجرافى السائل منخفض الضغط Low Pressure Liquid Chromatography (LPLC)

فى هذا النوع يمكن استخدام اعمدة الزجاج أو أعمدة الأستانلس ستيل، حيث يوجد أعمدة زجاجية مملوءة جاهزة تجارياً أبعادها تتراوح بين 24 سم x 1 سم إلى 44 سم x 3.7 سم مملوءة بالسليكا جيل أو RP-80. وحجم الحبيبات فى حدود من 40 إلى 60 ميكرومتر. هذا النظام يحتاج إلى مضخة لها قدرة تصل إلى 6 بار وكذلك تحتاج إلى نظام حقن للعينة injection system (شكل 8-8). الأعمدة الصغيرة مناسبة لأحجام العينات الصغيرة فى حدود 200 مجم فى حين الأعمدة الكبيرة يمكن أن تتحمل حتى 3 جم. هذه الطريقة مناسبة أكثر لفصل المستخلصات الخام إلى إجزاء أقل فى التعقيد وليس بالضرورة أن تعطى المركبات فى صورة نقية.

5. كروماتوجرافى السائل متوسط الضغط Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)

هنا يتم استخدام أعمدة أكبر فى الحجم وكذلك ضغط أعلى يولد بواسطة مضخة ترددية تعطى ضغط يصل إلى 5-40 بار. ويمكن هنا تطبيق عينات أكبر حجماً تتراوح بين 100 مجم إلى 100 جم بالمقارنة بتلك التى تطبق فى طرق الكروماتوجرافى الأخرى. حجم العينة هنا يقارب حجم العينة التى تطبق فى حالة عمود الكروماتوجرافى المفتوح وعمود الفلاش كروماتوجرافى لكن مع بعض المميزات مثل كفاءة الفصل الجيدة وزمن الفصل القصير. بالمقارنة بطرق الفصل الأخرى فإنه يتم ملء العمود بحجم حبيبات أصغر فى حدود من 25-40 ميكرومتر ويكون معدل السريان أكبر قد يصل إلى 100 مل/دقيقة، وكذلك نسبة تحميل للعينة loading capacity على العمود أكبر فى حدود من 25:1. هذه الطريقة تعطى كفاءة فصل أفضل من الكروماتوجرافى السائل

منخفض الضغط LPLC وأقل من الكروماتوجرافى السائل عالى الضغط HPLC.



شكل 8-8. مخطط يوضح عمود كروماتوجرافى السائل منخفض الضغط.

6. كروماتوجرافى السائل عالى الضغط High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

استخدام الكروماتوجرافى عالى الضغط أو عالى الأداء أحدث طفرة كبيرة فى عمليات فصل وتنقية المركبات الطبيعية، حيث أن هذه الطريقة يمكن أن

تستخدم فى فصل كميات تتراوح بين المليجرامات والجرامات والكليو جرامات، ومن المهم هنا أن نعرف أن HPLC عادة ما يستخدم فى الخطوة النهائية فى عملية التنقية للمركبات الطبيعية، وعليه فإن المركبات التى تطبق غالباً ما تكون كمياتها صغيرة. والسبب فى أن العينات أو المستخلصات الخام لا يجب أن تطبق فى HPLC هو أن حجم حبيبات المادة المالئة للعمود صغير جداً وعليه فهى مرتفعة الثمن لذلك يجب عدم تلويثها بالمستخلصات الخام حتى يتم استخدام العمود المرتفع الثمن لفترات طويلة قد تصل إلى سنوات مما ينتج عنه تقليل التكاليف. كما أن لـ HPLC قدرة كبيرة على فصل المركبات قريبة الشبهه فى التركيب الكيميائى وذات الكميات الصغيرة. لذلك فمن الضرورى أن يتوافر هذا الجهاز فى معامل كيمياء المنتجات الطبيعية. ومن المهم قبل إجراء عمليات الفصل والتنقية بواسطة HPLC أن تجرى بعض العمليات حتى تتم عملية الفصل بطريقة جيدة ولإختيار نظام التشغيل المناسب وحتى تتم عملية الفصل بطريقة إقتصادية، ومن هذه العمليات إختبار نظام المذيبات المناسب وكمية العينة التى تحقن فى كل مرة ومعدل سريان المذيب.

أ. كروماتوجرافى السائل عالى الضغط من نوع Semi-preparative

هذا الجهاز شائع الاستخدام فى فصل العينات النباتية فى معامل المنتجات الطبيعية ويجب هنا التفريق بين جهاز كروماتوجرافى السائل عالى الضغط المستخدم فى التحليل أو analytical HPLC وجهاز كروماتوجرافى السائل عالى الضغط من نوع semi-preparative HPLC حيث أن الأول يكون هام جداً فى التعرف على مكونات عينة مجهولة ولا يتسخدم فى عزل المركبات التى فى العينة، أما الثانى فهو يستخدم لفصل مكونات العينة كل مركب على حدة فى صورة نقية. جهاز analytical HPLC فإن الإهتمام فيه يكون على زمن الفصل أو وقت الفصل أو ما يسمى زمن الإحتباس

retention time وكفاءة الفصل resolution ، فى حين جهاز semi-preparative HPLC فإن الإهتمام يكون على كمية المادة المفصولة فى وحدة الزمن وكذلك درجة النقاوة.

استخدام حجم حبيبات صغيرة جداً فى حدود 3 إلى 30 ميكرومتر وضغط عالى يصل إلى 350 بار فى جهاز semi-preparative HPLC يعقد من هذا الجهاز ويرفع من ثمنه لكن هذا ينعكس على كفاءة الفصل. وعادة ما تستخدم المواد المالئة للعمود مثل السليكا جيل أو C18 أو C8 . وعادة ما يكون قطر العمود فى هذا الجهاز فى حدود 0.8 إلى 1 سم وحجم حبيبات المادة المالئة 10 ميكرومتر. وكما ذكر سابقاً فإن semi-preparative HPLC يستخدم فى الخطوة الإخيرة فى التنقية وله القدرة على فصل وتنقية المركبات القريبة فى التركيب جداً، وفى بعض الإحيان النواتج الوسطية فى بعض التفاعلات الكيميائية تحتاج إلى تنقية بواسطة semi-preparative HPLC لكن يجب هنا عمل إعداد خاص للعينة قبل حقنها فى semi-preparative HPLC حتى لا تلوث المركبات الأخرى مثل القواعد القوية أو الأحماض القوية الموجودة فى العينة عمود الفصل فى الجهاز.

ب. كروماتوجرافى السائل عالى الضغط من نوع Preparative HPLC

هذا الجهاز شائع الاستخدام للأغراض التجارية وذلك لقدرته على فصل كميات كبيرة من العينات قد تصل إلى الكيلوجرامات. لذلك فإن القليل من المعلومات متاحة على هذا الجهاز نظراً لطبيعة تطبيقاتة فى مجال الصناعة. فى هذا الجهاز يكون حجم أو أبعاد العمود 5 سم للقطر و 200 سم للطول ويتصل بمضخة ترددية قوية تعطى ضغط يصل إلى 70 بار، ولها القدرة على إعطاء معدل سريان للوجه المتحرك يصل إلى 2000 مل/دقيقة.

7. كروماتوجرافى تيار السائل المستمر Countercurrent chromatography (CCC)

كروماتوجرافى تيار السائل المستمر هو عبارة عن عملية توزيع مستمر بين سائلين غير ممتزجين ولا يوجد فى هذه الطريقة مادة داعمة يحمل عليها الوجه الثابت، لذلك تسمى هذه الطريقة كروماتوجرافى "الكل سائل" all liquid "chromatography" . وعليه فإن هذه الطريقة تتميز بعدد من المميزات على طرق الكروماتوجرافى الأخرى.

مميزات طريقة كروماتوجرافى تيار السائل المستمر

1- إستعادة كاملة للعينة المطبقة أى بمعنى لايحدث فقد فى العينة كما يحدث على الأعمدة فى الطرق الأخرى.

2- لا يوجد إدمصاص غير عكسى للعينة على الأعمدة.

3- عملية التزيل تكون قليلة جداً أو منعدمة tailing minimizing.

4- لا يحدث تحطم للعينة أو تغير فى تركيب العينة.

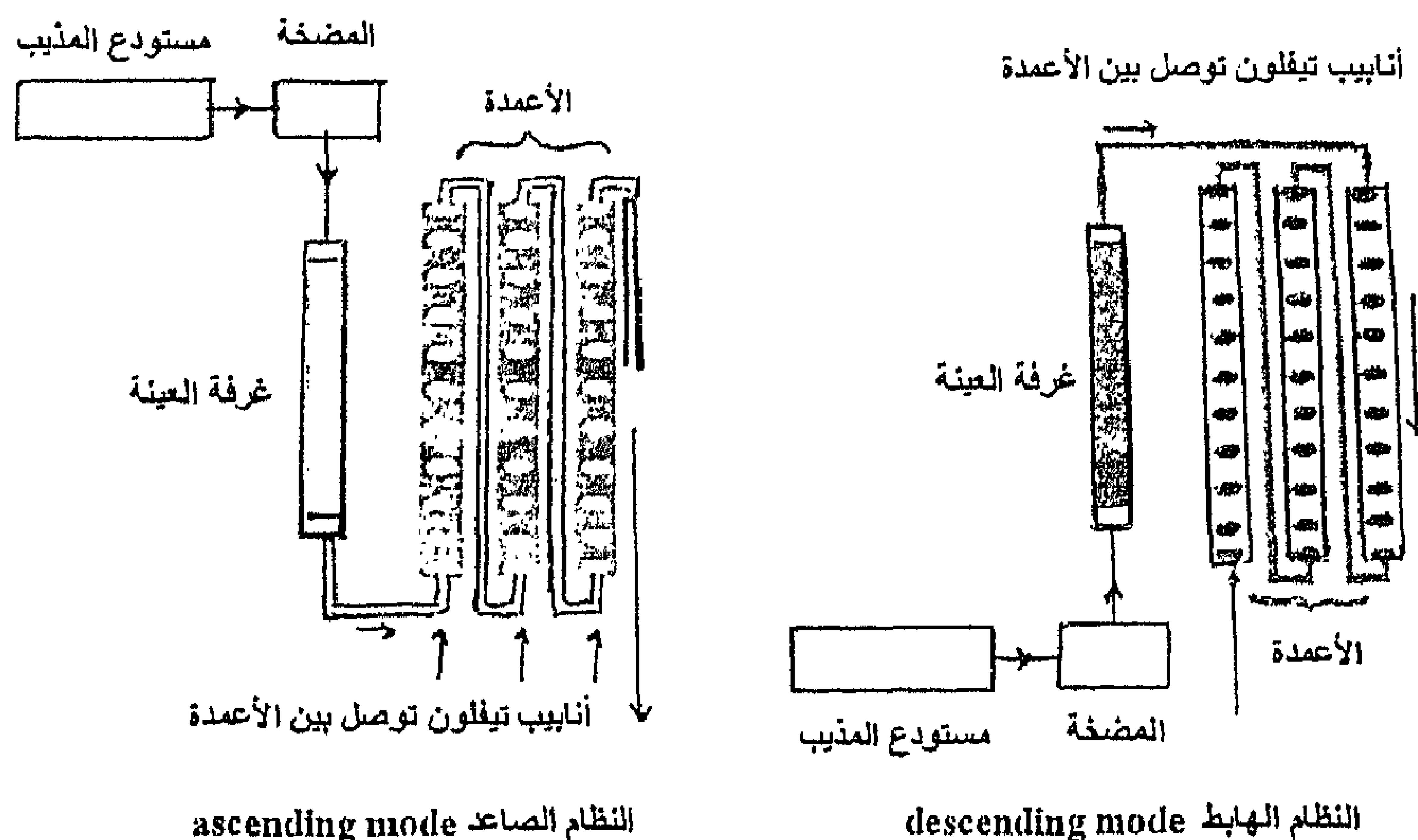
5- يستهلك كميات قليلة من المذيبات.

يمكن فى هذه الطريقة عزل أو فصل كميات تتراوح بين المليجرامات إلى الجرامات من المخاليط أو المستخلصات الخام. هذه الطريقة تم تطويرها أساساً لعزل وتنقية المركبات الطبيعية. وفى هذه الطريقة يتم توزيع المادة أو العينة المراد فصلها بين نظامين من المذيبات غير الممتزجة ويتم الفصل بناءاً على درجة حب المادة لكلا الوجهين أى أن الفصل يعتمد على معامل التوزيع partition coefficient لمكونات العينة بين نظامى المذيبات المكونة للوجهين الثابت والمتحرك.

أ. كروماتوجرافى تيار القطرات السائل Droplet countercurrent chromatography (DCCC)

كروماتوجرافى تيار القطرات السائل تعتمد فكرة على الإمرار المستمر لتيار من قطرات الوجة المتحرك mobile phase خلال الوجه الثابت السائل حتى يحدث توزيع مستمر للعينة بين الوجهين. يتكون جهاز كروماتوجرافى تيار القطرات السائل أو DCCC من حوالى 200 إلى 600 أنبوبة (طول الأنبوبة 60 سم) زجاجية متصلة ببعضها بواسطة أنابيب من التيفلون، حيث يتم ملء الأعمدة أولاً بالوجه الثابت السائل وبعد ذلك تحقن العينة ثم يتم ضخ الوجه المتحرك للعمود الأول والذى يكون تيار من القطرات تمر خلال الوجة الثابت. وبناءاً على إختيار نظام المذيبات للوجه الثابت والمتحرك فإن تيار القطرات إما أن يكون صاعداً ascending mode و إما أن يكون هابطاً descending mode خلال الأعمدة كما هو موضح فى شكل 8-9.

إختيار نظام المذيبات المستخدم فى الوجهين الثابت و المتحرك هام جدا حيث يتوقف عليه نجاح عملية الفصل بواسطة DCCC وعادة ما يتكون نظام المذيبات من ثلاث أو أربع مذيبات ترج مع بعضها جيداً فى قمع فصل ثم تترك لينفصل إلى وطبقتين وتستخدم أحدى الطبقتين كوجه ثابت والأخرى كوجه متحرك. يوجد لهذه الطريقة بعض العيوب مثل أنها بطيئة حيث أنها تستغرق من أربع إلى خمس أيام أو ربما أكثر، ومحدودية إختيارات نظام المذيبات التى تستخدم فى هذه الطريقة.



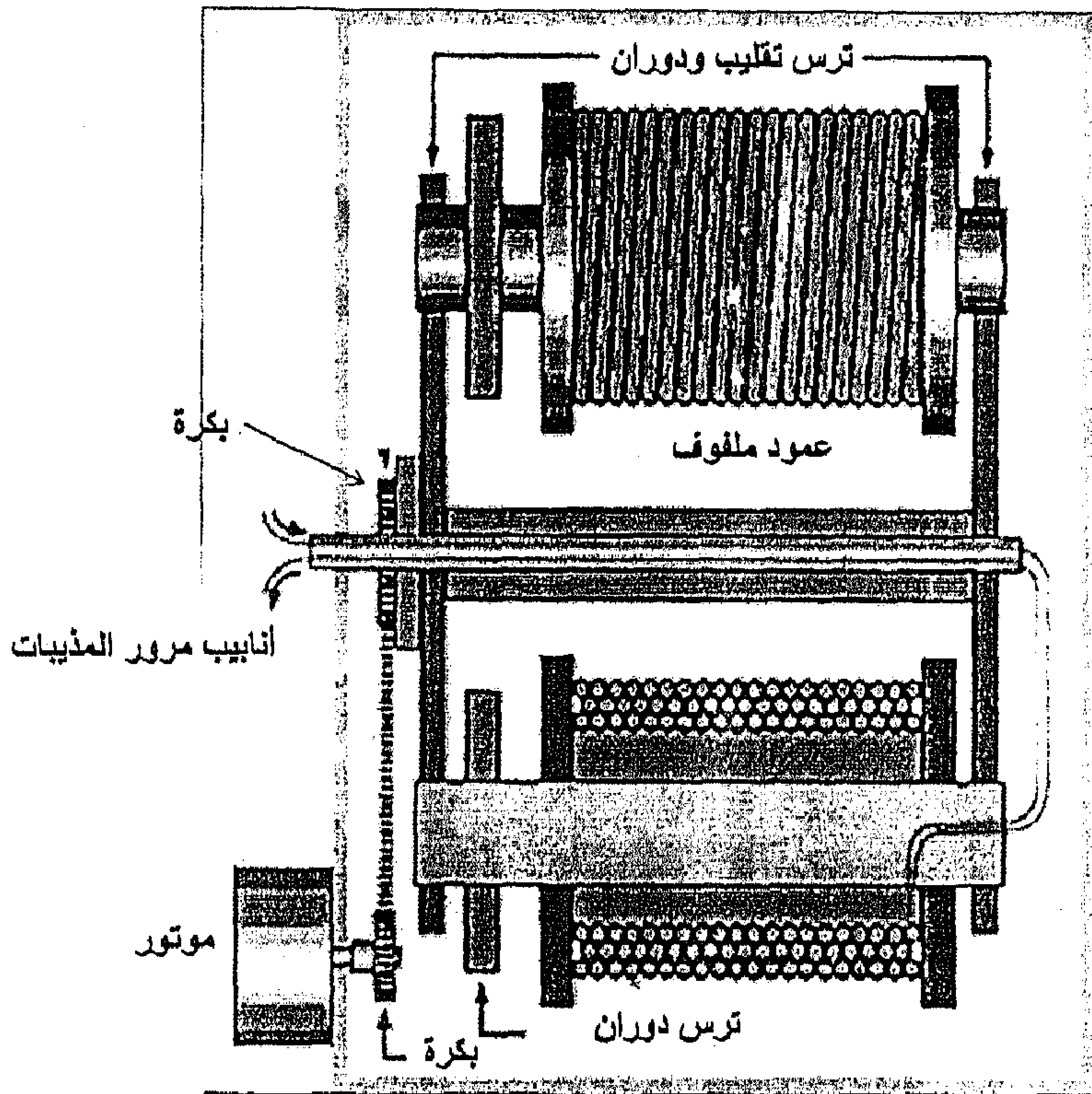
شكل 8-9. رسم يوضح إتجاة تيار القطرات فى أجهزة كروماتوجرافى تيار القطرات السائل أما صاعداً ascending وإما هابطاً descending.

ب. كروماتوجرافى التوزيع السائل ذو الطرد المركزى Centrifugal partition chromatography (CPC)

فى هذه الطريقة يتم استخدام قوة الطرد المركزى فى إسراع توزيع العينة بين الوجهين الثابت والمتحرك لذلك فهى طريقة سريعة عن DCCC وهى عبارة عن عملية توزيع مستمر للعينة بين الوجهين غير الممتزجين، ويتم إختيار نظام المذيبات معتمداً على إختبارات كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة TLC. ويوجد نوعين من الأجهزة تتبع هذه الطريقة الأول أجهزة اللفائف الدوارة Rotating coil instruments والثانى أجهزة الخراطيش الدوارة Cartridge instruments.

1. أجهزة اللفائف الدوارة Rotating coil instruments

فى هذه الأجهزة يوجد محور مركزى تدور حوله لفة كبيرة من الأنابيب الرفيعة التى تستخدم فى عملية الفصل والتى تحتوى نظام المذيبات وتطبق فيها العينة ، يوجد العديد من الأجهزة التى تعتمد فكرتها على هذه الطريقة لكن أشهرها هو جهاز كروماتوجرافى قطرات السائل عالى السرعة High speed countercurrent chromatography (HSCCC) (شكل 8-10) ، وهو يتكون من أنبوبة من التيفلون قطرها من 1.6 مم إلى 2.6 مم ملفوفة حول بكرة. وهذه البكرة تدور بسرعة تتراوح بين 700 إلى 800 دورة فى الدقيقة.

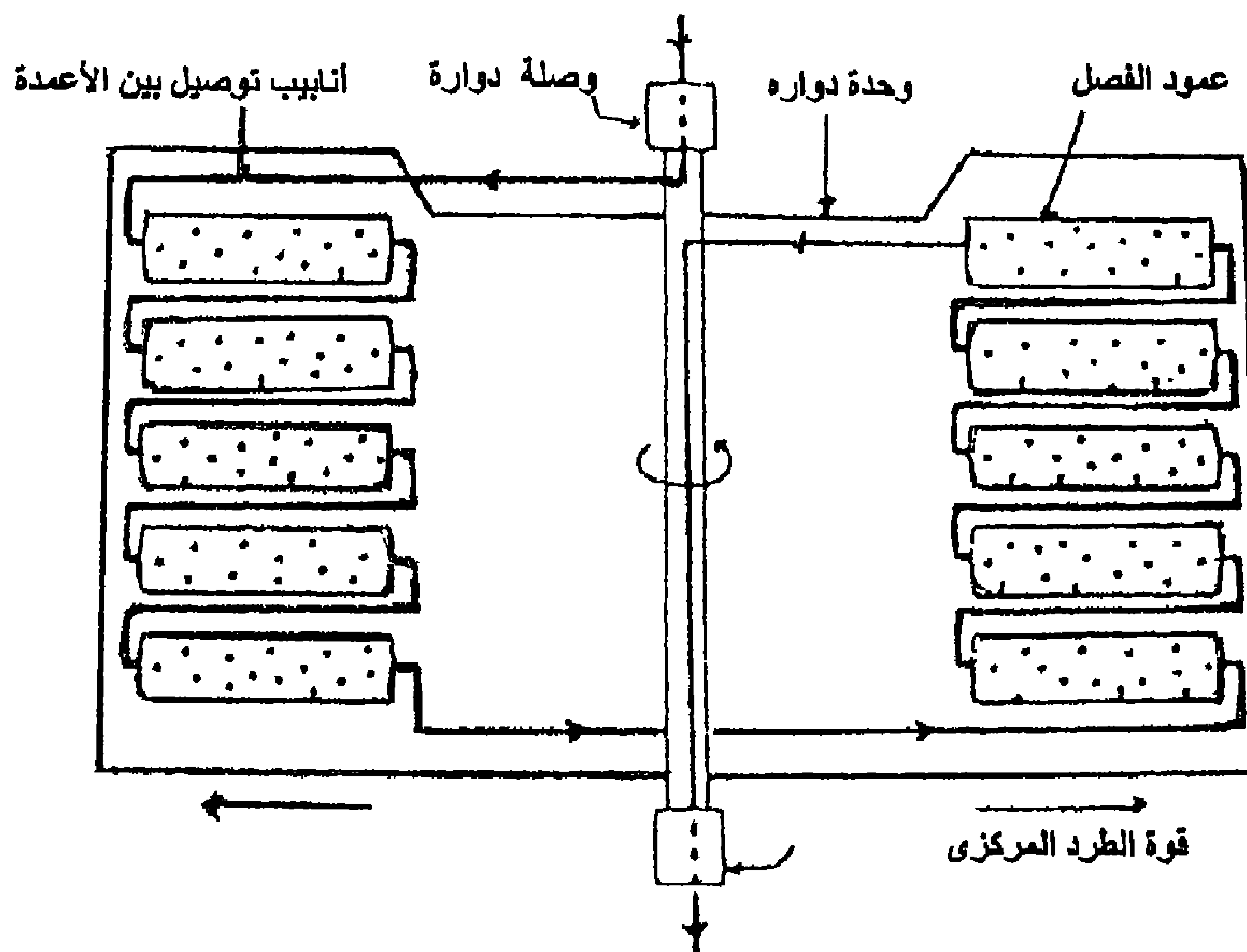


شكل 8-10. جهاز كروماتوجرافى قطرات السائل عالى السرعة High speed countercurrent chromatography (HSCCC).

هذا الدوران القوى يسبب رج قوى جداً للعينة مما يساعد على سرعة توزيع العينة بين الوجه الثابت والوحه المتحرك مما يجعل عملية الفصل تتم بأقل كمية من المذيب أى حوالى 350 مل كافية لعملية الفصل. وعند تشغيل الجهاز يتم أولاً ضخ الوجة الثابت السائل حتى يتم ملء الأنبوبة ثم بعد ذلك يضخ الوجه المتحرك مع البدء فى تشغيل الحركه أو السرعة ويعد بدء خروج الوجه المتحرك بشكل منتظم يتم حقن العينة، وعادة ما تذاب العينة فى مخلوط من الوجه الثابت والوجة المتحرك.

2. أجهزة الخراطيش الدوراة Cartridge instruments

تتكون هذه الأجهزة من مجموعة من الخراطيش موضوعة حول محيط محور دوران حيث يكون محورها الطولى موازى لإتجاه الدوران كما فى شكل 8-11، الوصلات بين هذه الخراطيش تكون من أنابيب التيفلون الضيقة. أثناء دوران الجهاز يتم أولاً ضخ الوجه الثابت حتى يملء الجهاز ثم يلى ذلك ضخ الوجه المتحرك حتى يبدأ خروج الوجه المتحرك فقط من الجهاز ثم تحقن العينة. يمكن التحكم فى سرعة دوران الجهاز لكن غالباً السرعة العالية تعطى فصل أفضل ويتولد عنها ضغط عالى، وأغلب عمليات الفصل تتم على سرعة 1000 دورة فى الدقيقة.



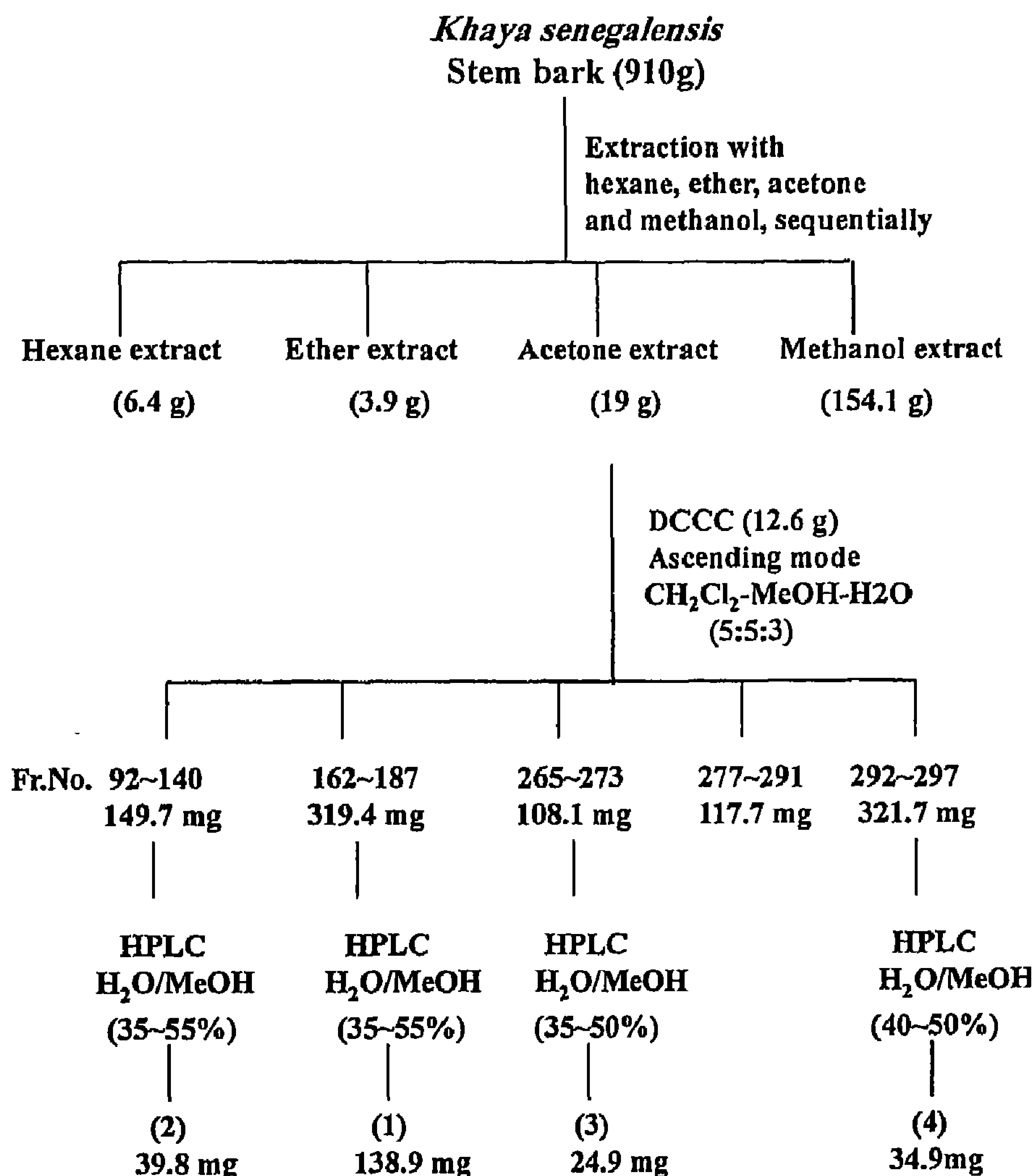
شكل 8-11. رسم توضيحى لجهاز الخراطيش الدوراة Cartridge instruments.

8. تكامل طرق الفصل الكروماتوجرافى Combination of separation methods

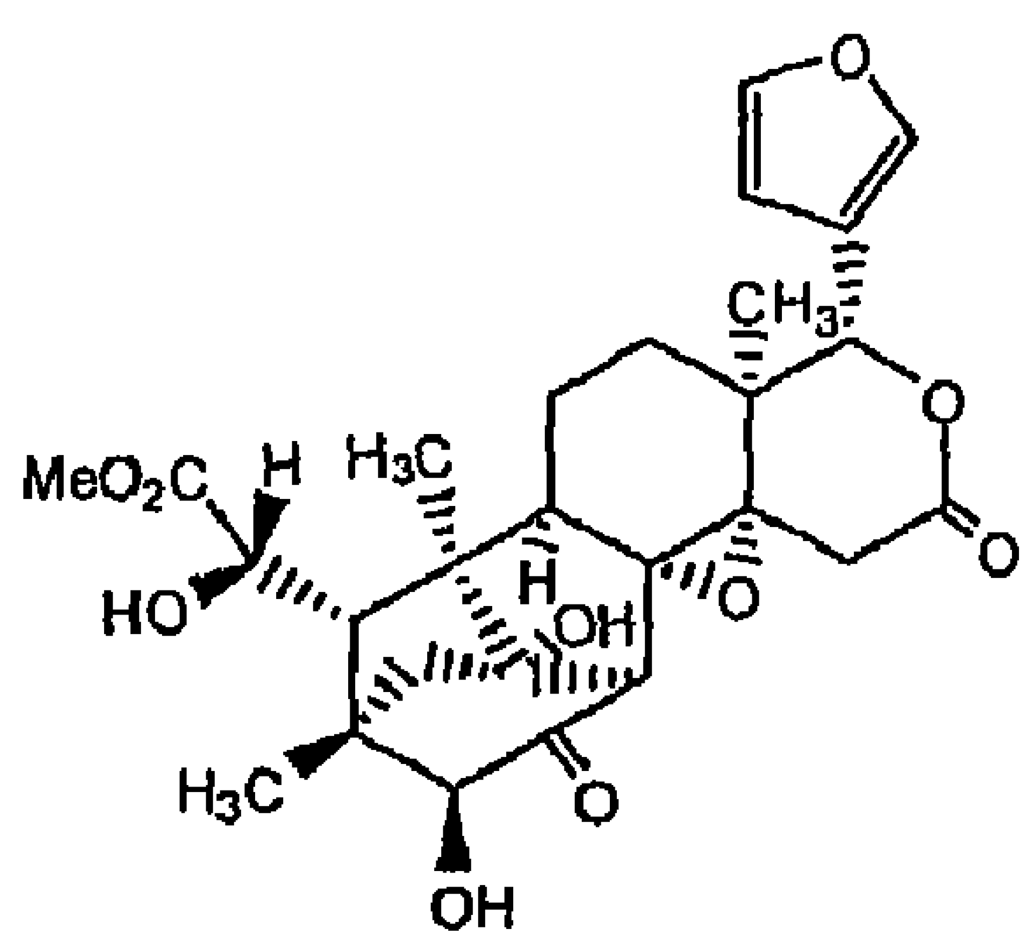
لا توجد طريقة كروماتوجرافى واحدة لها القدرة على حل مشاكل فصل وتنقية المركبات من المستخلصات النباتية، لكن عادة ما يتم استخدام أكثر من طريقة حتى يتم الحصول على المركبات فى صورة نقية. بالرغم من أنه فى بعض الأحيان يمكن الحصول على المركبات فى صورة نقية باستخدام خطوة أو خطوتين لطريقة معينة، لكن فى الغالب تستخدم أكثر من طريقة حتى نحصل على المركبات النقية من المستخلصات الخام للنباتات. بالطبع هناك العديد من الإختيارات لوضع طرق الفصل الكروماتوجرافى مع بعضها فى نظام فصل وتنقية المركبات من مستخلص معين، لكن فى الحقيقة هناك العديد من

المعوقات تحد من هذه الإختيارات مثل طبيعة المركبات المراد تنقيتها خاصة درجة القطبية وكذلك طبيعة الشوائب الموجودة بالعينة المراد فصلها وكذلك طرق الكروماتوجرافى المتاحة.

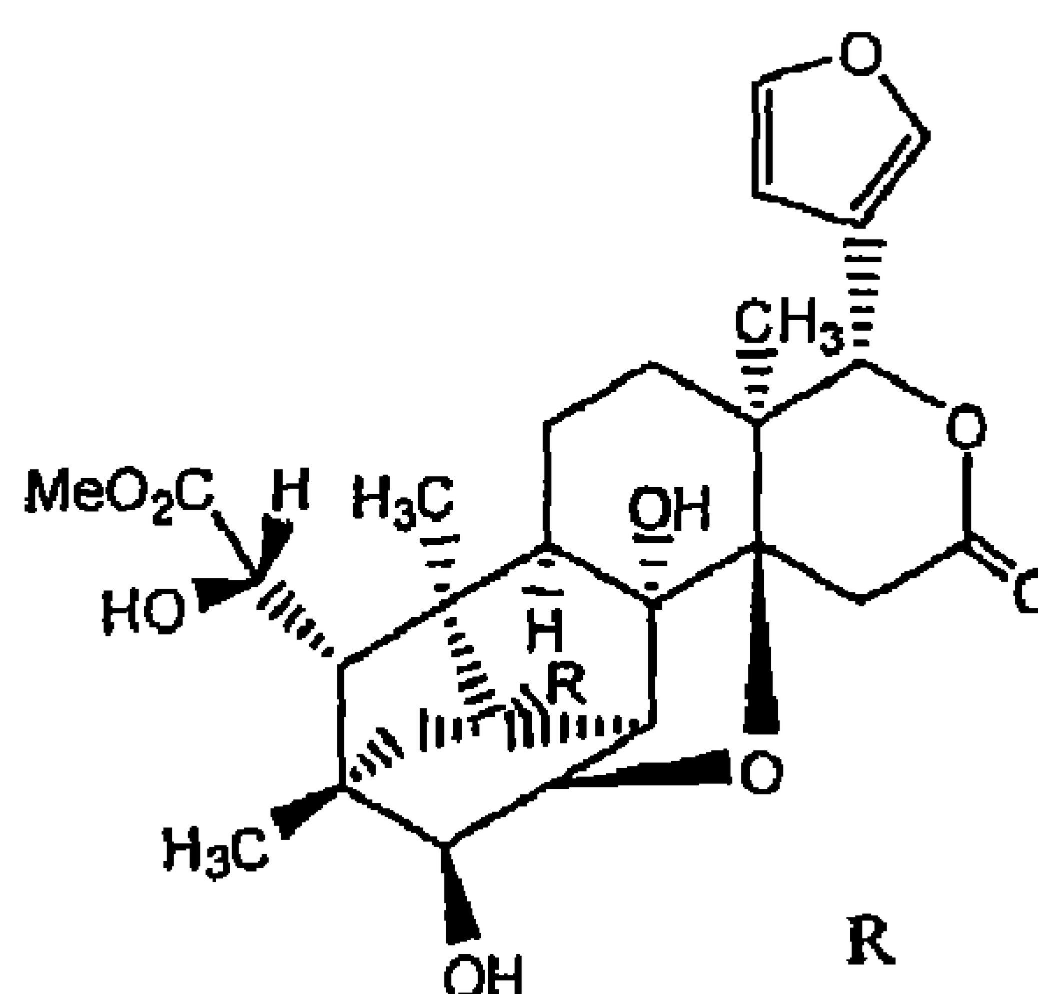
عملياً يوجد أكثر من طريقة لوضع طرق الفصل مع بعضها البعض للحصول على المركبات النقية من مستخلص نبات معين بكفاءة عالية منها على سبيل المثال استخدام كروماتوجرافى تيار القطرات السائل DCCC مع كروماتوجرافى السائل عالى الضغط HPLC(شكل 8-12) لعزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya senegalensis* وتركيبها الكيماوى موضح فى شكل 8-13 مثال أخر هو استخدام كل من عمود السليكا جيل المفتوح CC مع كل من كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة PTLC و مع كروماتوجرافى السائل عالى الضغط HPLC لفصل 10 مركبات من الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya ivorensis* (شكل 8-14) والتركيب الكيميائى لهذه المركبات موضح فى شكل 8-15، كما هو واضح فإن هناك العديد من الطرق الأخرى التى يمكن أن تستخدم فى تكامل لإجراء عملية التنقية.



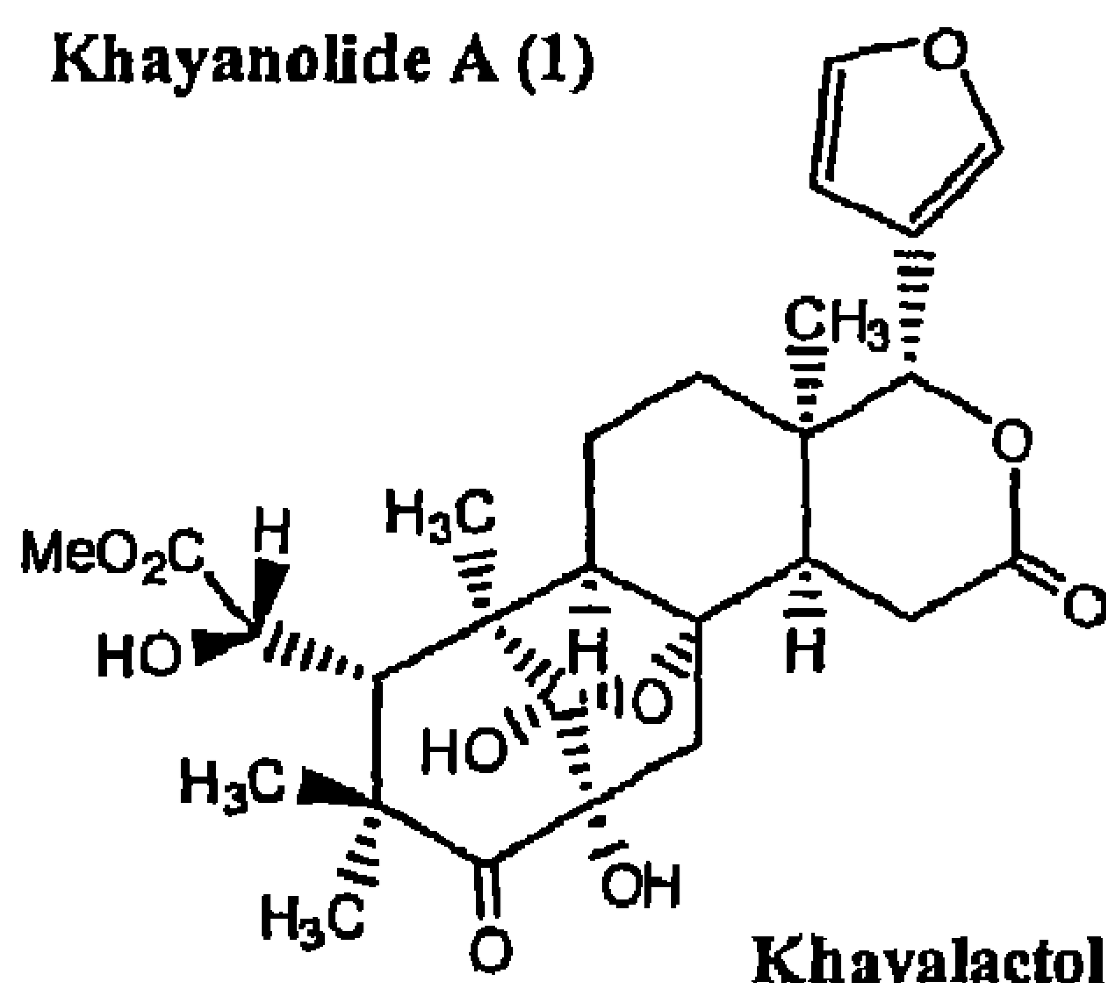
شكل8-12. عزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya senegalensis* باستخدام التكامل بين طريقتى كروماتوجرافى تيار القطرات السائل DCCC مع كروماتوجرافى السائل عالى الضغط HPLC.



Khayanolide A (1)

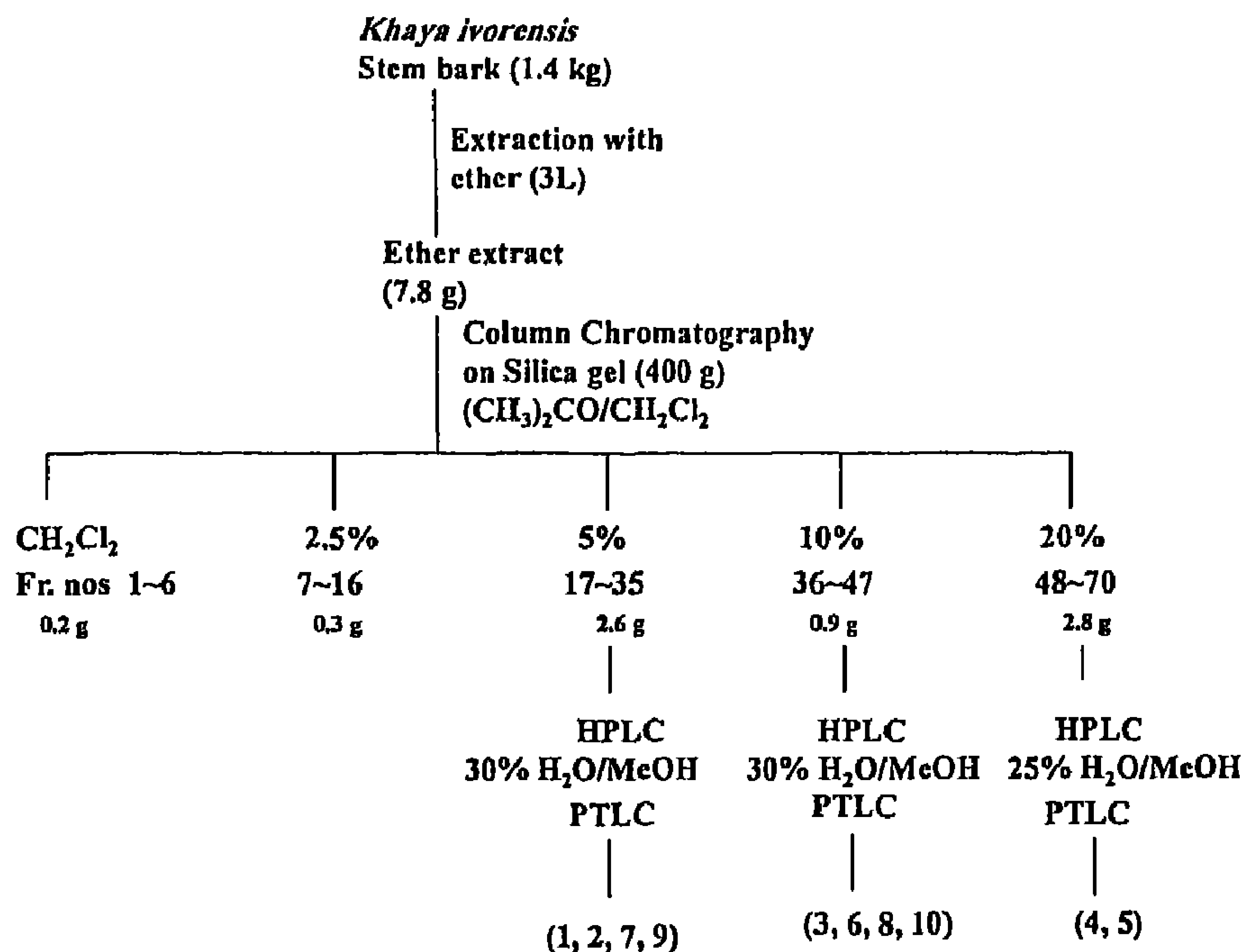


Khayanolide B (2): R = OH
1-O-Acetylkhayanolide (3): R = $OCOCH_3$

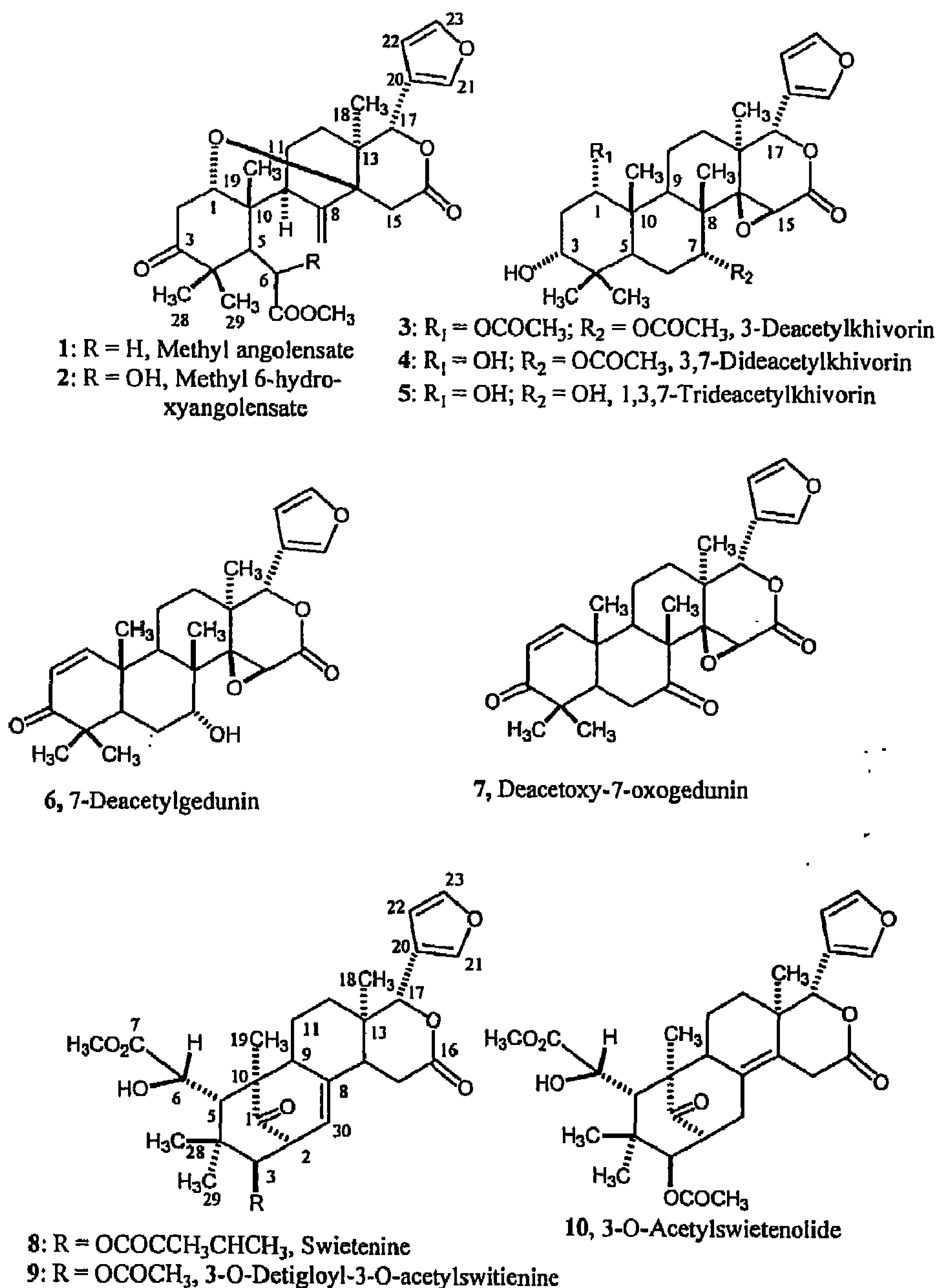


Khayalactol (4)

شكل13-8. التركيب الكيميائى لمركبات الليمونيدات limonoids المعزولة من نبات الكايا*Khaya senegalensis* .



شكل8-14. عزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا ***Khaya ivorensis*** بإستخدام العمود الكروماتوجرافى CC وكروماتوجرافى الطبقة الرقيقة PTLC و HPLC.



شكل15-8. التركيب الكيميائى لمركبات الليمونيدات limonoids المعزولة من نبات الكايا *Khaya ivorensis* .

المراجع

Abdelgaleil, S. A. M. and Nakatani, M. (2003) Antifeeding activity of limonoids from *Khaya senegalensis*. J. Appl. Entomol. 127, 236-239.

Abdelgaleil, S. A. M., Hashinaga, F. and Nakatani, M. (2005) Antifungal activity of limonoids from *Khaya ivorensis*. Pest Manag. Sci, 61, 186-190.

Braithwaite, A. and Smith, F. J. (1995) Chromatographic Methods. 5 ed., Kluwer Academic Publishers.

Brown, P. and Hartwick, R. A. (1989) High Performance Liquid Chromatography Wiley, New York.

Brown, P. R. (1990) High performance liquid chromatography—past developments, present status, and future trends. Anal. Chem. 62, A995–A1014.

Chiou, F. Y., Kan, P., Chu, I.-M., and Lee, C.-J. (1997) Separation of taxol and cephalomannine by countercurrent chromatography. J. Liquid Chromatogr. Rel. Technol. 20, 57–61.

chromatographic techniques for the preparative isolation of anthocyaninsapplied on blackcurrant (Ribes nigrum) fruits. J. Chromatogr. A 825, 89–95.

Craig, L. C. and Craig, D. (1956) Techniques in Organic Chemistry, vol. III, Separation and Purification (Weissberger, A. ed.), Interscience Publishers Inc. New York, Part I pp. 247–254.

de Neue, U. (1997) HPLC Columns: Theory, Technology and Practice.Wiley, New York.

Drogue, S., Rolet, M.-C., Thie'baut, D., and Rosset, R. (1992) Separation of pristinamycins by high-speed countercurrent chromatography, I. Selection of solvent system and preliminary preparative studies. J. Chromatogr. 593, 363–371.

Ettre, L. S. (2001) (ed.) Milestones in the Evolution of Chromatography. ChromSource Inc., Portland.

Eurby, M. R. and Petersson, P. (2003) Chromatographic classification and comparison of commercially available reversed-phase liquid chromatographic columns using principle component analysis. J. Chromatogr. A 994, 13–26.

Froytlog, C., Slimestad, R., and Andersen, O. M. (1998) Combination of

Gehrke, C. W. (2001) (ed.) Chromatography—a century of discovery 1900–2000, in Journal of Chromatography Series. vol. 64, Elsevier, Amsterdam.

Hostettman, K., Hostettman, M., and Marston, A. (1986) Preparative Chromatography Techniques: Applications in Natural Product Isolation. Springer-Verlag, Berlin, Germany, pp. 37–39.

Issaq, H. J. (2001) (ed.) A Century of Separation Science. Marcel Dekker, New York.

Ito, Y. (1986) High-speed countercurrent chromatography. CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 17, 65–143.

Mandava, N. B. and Ito, Y. (1982) Separation of plant hormones by countercurrent chromatography. J. Chromatogr. 247, 315–325.

Marston, A. and Hostettmann K. (2006) Developments in the application of counter-current chromatography to plant analysis. J. Chromatogr. A 1112, 181-194.

Mazzei, J. L. and d'Avila, L. A. (2003) Chromatographic models as tools for scale-up of isolation of natural products by semi-preparative HPLC. J. Liquid Chromatogr. Relat. Technol. 26, 177–193.

Merck Handbook (1980) Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography. E. Merck, Darmstadt, Germany.

Robards, K., Haddad, P., and Jackson, P. (1994). Principles and Practice of Modern Chromatographic Methods. Academic, Elsevier, Amsterdam.

Salituro, G. M. and Dufresne, C. (1998) Isolation by low-pressure column chromatography, in Natural Products Isolation, 1 ed. (Cannell, R. J. P., ed.), Humana Press, New Jersey.

Sarker, S.D., Latif, Z., and Gray, A.I. (Eds) (2006) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology 20, Second Edition*, Humana Press, Totowa, NJ.

Sethi, N., Anand, A., Sharma, A., Chandrul, K. K. Jain, G. and Srinivasa, K. S. (2009) High speed counter current chromatography: A support-free LC technique. J. Pharm. BioAllied Sci. 1, 8-15.

Snyder, L. R., Kirkland, J. J., and Glajch, J. L. (1997) Practical HPLC Method Development, 2 ed., John Wiley and Sons, New York.

Snyder, L. R., Kirkland, J. J., and Glajch, J. L. (1997). Practical HPLC Method Development. Wiley, New York.

Staneck, J. L. and Roberts, G. D. (1974). Simplified approach to identification of aerobic actinomycetes by thin-layer chromatography. Appl. Microbiol. 28, 226–231.

Tyihak, E., Mincsovics, E., and Kalasz, H. (1979) New planar liquid chromatographic technique: overpressured thin layer chromatography. J. Chromatogr. 174, 75–81.

Wagner, H. and Bladt, S. (1996). Plant Drug Analysis—A Thin Layer Chromatography Atlas. Springer-Verlag, Berlin.

Warner, M. (1990) Pioneers in gas chromatography. Anal. Chem. 62, A1015–A1017.

Wu, C.-S. (2003) Handbook of Size Exclusion Chromatography and Related Techniques. Marcel Dekker, New York.

Zhang, M., Stout, M. J., and Kubo, I. (1992) Isolation of ecdysteroids from *Vitex strickeri* using RLCC and recycling HPLC. Phytochemistry 31, 247–250.

الباب التاسع

تقدير التركيب الكيميائى للمركبات الطبيعية النباتية الجديدة

Structure elucidation of new plant natural products

1. مقدمة

غالباً ما يواجه القائمين بدراسة كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية تحديان كبيران، الأول هو كيفية عزل المركبات الطبيعية النباتية فى صورة نقية وهو ما تكلمنا عنه بشىء من التفصيل فى الباب السابق من طرق الفصل والتنقية المختلفة للمركبات الطبيعية، التحدى الأخر وهو التعرف على وتقدير التركيب الكيميائى للمركبات المعزولة النقية. وعملية التعرف على التركيب الكيميائى هى عملية معقدة وتحتاج للعديد من البيانات والقياسات باستخدام أجهزة الطيف المختلفة spectroscopic methods ، كما تحتاج هذه العملية إلى خبرات واسعة فى قراءة النتائج المتحصل عليها من الأجهزة وتحويل هذه النتائج إلى تركيب كيميائى وكذلك التأكد من أن المركب أو مقترح التركيب المتحصل عليه صحيحاً.

عملية التعرف وتقدير التركيب الكيميائى تعتبر فن وهى عملية فى غاية الصعوبة خاصة على المبتدئين فى هذا المجال من الطلاب والدارسين وللتعرف على التركيب نحتاج إلى العديد من المعلومات و البيانات من أجهزة الطيف المختلفة. ومن أهم الأجهزة التى تستخدم فى التعرف على المركبات جهاز الرنين النووى المغناطيسى Nuclear Magnetic Resonance

(NMR) ، وأجهزة الأشعة تحت الحمراء (IR) Inferred ، وأجهزة الأشعة فوق البنفسجية (UV) Ultraviolet، وكذلك أجهزة مطياف الكتلة Mass Spectroscopy (MS). هذا بالإضافة إلى بعض البيانات والمعلومات الأخرى مثل نوع البلورات المتكونة للمركب فى المذيبات المختلفة ودرجة الغليان ونقطة الإنصهار ودوران الضوء المستقطب. كل جهاز من هذه الأجهزة يعطى معلومة أو عدد من المعلومات عن التركيب الكيميائى للمركب تحت الدراسة ، تجميع هذه المعلومات وتكاملها أو وضعها معاً يتيح لنا فى النهاية التعرف على المركب بصورة صحيحة. من المهم أيضا هنا أن نرجع إلى المراجع العلمية المعنية لمقارنة البيانات المنشورة فى الدوريات العملية مع النتائج المتحصل عليها ، ومن خلال ذلك يمكن معرفة ما إذا كان المركب جديداً أو معروفاً وكذلك يسهل التعرف على بعض أجزاء من المركب وكذلك يمكن معرفة المجموعة التى يتبع لها المركب تحت الدراسة.

فى هذا الباب سوف نتناول بشىء من التفصيل فكرة كل جهاز من أجهزة الطيف ومكوناته ودوره فى التعرف على التركيب الكيميائى للمركب وشكل البيانات أو الأطياف spectrum المتحصل عليها من كل من هذه الأجهزة.

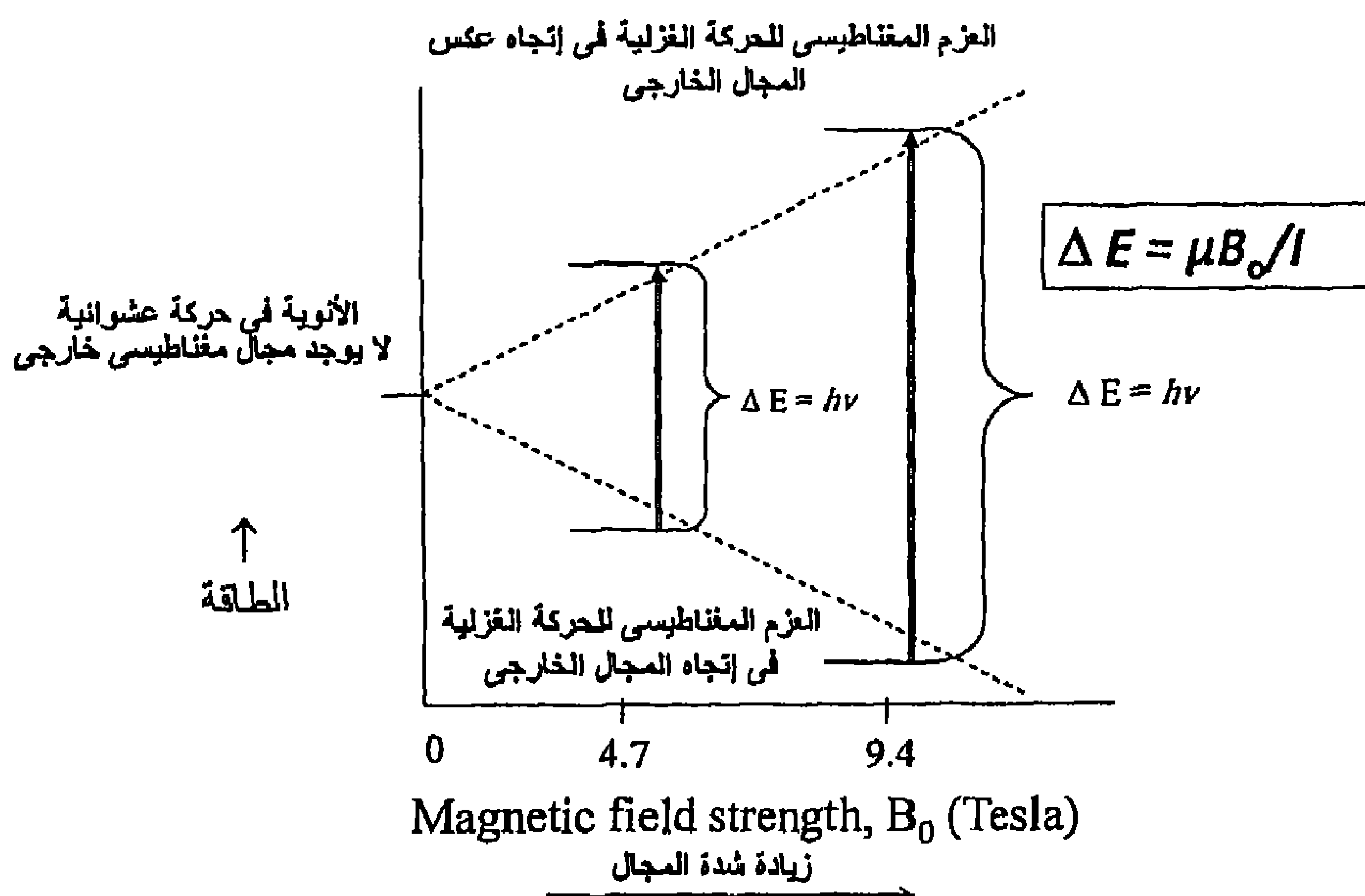
2. جهاز الرنين النووى المغناطيسى Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

التحليل بأجهزة الرنين النووى المغناطيسى أحدث ثورة فى التعرف على المركبات وتقدير التركيب الكيميائى لها، حيث أن النتائج المتحصل عليها من الجهاز أو الطيف spectrum يعطى معلومات تجيب على العديد من الأسئلة حول ذرات الهيدروجين والكربون فى المركب مثل : ما نوع ذرات الهيدروجين أو الكربون الموجودة فى المركب ، وأين تقع هذه الذرات فى الجزىء ، وما هو نوع الذرات المجاورة ، فمثلاً فى حالة الرنين النووى المغناطيسى لذرات

الهيدروجين أو البروتون ^{1}H NMR فإن المعلومات المتحصل عليها من الجهاز تجيب على أسئلة مثل ما هو عدد أنواع ذرات الهيدروجين فى الجزىء، وكم ذرة من كل نوع ، وما هى نوع الذرات المجاورة لها ، وما طريقة تأثير هذه الذرات المجاورة. وأما فى حالة ذرات الكربون ^{13}C NMR فأنه نعرف من خلاله عدد أنواع ذرات الكربون وكم عدد كل نوع وما هى أنواع الذرات المجاورة ، وكنتيجة لذلك يتم التعرف الكامل على ذرات الهيدروجين والكربون الموجودة فى المركب والمجاميع الفعالة وطريقة ترتيب الذرات فى الجزىء مما يسهل التعرف الكامل على الجزىء أو المركب.

من المعروف أنه لا يمكن قياس كل ذرات العناصر باستخدام جهاز الرنين النووى المغناطيسى، حيث أن أنوية ذرات العناصر التى لها عدد مغزلى يساوى +½ (I = +½) Spin quantum number والتى ينتج عن الحركة المغزلية Spinning motion لها حول محورها عزم مغناطيسى (magnetic moment μ) وهو كمية لها قيمة ولها إتجاة. ومن أنوية الذرات التى لها هذه الخاصية الهيدروجين ^{1}H والكربون ^{13}C والفلوريد ^{19}F والفوسفور ^{31}P وهذه الذرات التى يمكن قياسها فى أجهزة الرنين النووى المغناطيسى ، بالرغم من ذلك فإن أهم الذرات التى تقاس فى أجهزة الرنين هى الهيدروجين والكربون. هذه الأنوية والتى لها (I = +½) Spin quantum number يكون لها مستويان من طاقة العزم المغناطيسى والتى تكون فى حركة عشوائية ، وعند وضع هذه الذرات فى مجال مغناطيسى خارجى يترتب هذان المستويان من الطاقة بحيث يكون أحدهما فى إتجاة المجال المغناطيسى الخارجى والمستوى الأخر فى إتجاه عكس إتجاة المجال الخارجى (شكل 9–1) وينشأ متسويان واضحان للطاقة يسمح للأنوية بإمتصاص أشعة الراديو فتظهر فى صورة إشارة فى أجهزة الرنين النووى المغناطيسى. أما الذرات الأخرى مثل ^{32}S و^{16}O و ^{12}C فلها عدد كمى مغزلى يساوى صفر (I = 0) ، لذا فهى ليس لها حركة

مغزلية ولا عزم مغناطيسى ولا يمكن قياسها فى أجهزة الرنين النووى المغناطيسى NMR.



شكل 9-1. إنفصال مستويات الطاقة الخاصة بالحركة المغزلية للأنوية فى وجود مجال مغناطيسى خارجي.

أولاً: الرنين النووى المغناطيسى لذرة الهيدروجين ^{1}H NMR

تعتبر قياسات ذرة الهيدروجين فى الرنين النووى المغناطيسى أكثر القياسات أهمية وأكثرها قدرة على إعطاء معلومات عن المركب تحت الدراسة حيث أنها تعطى صورة كاملة عن أنواع ذرات الهيدورجين والذرات المجاورة لها وكذلك المجاميع الفعالة فى المركب والروابط المزدوجة والثلاثية والحلقات والذرات الغريبة مثل الأكسجين والنيتروجين والكبريت والهالوجينات وغيرها حيث تؤثر هذه الذرات على الإنتقال الكيميائى لذرات الهيدروجين أو مكان تواجدها فى الطيف أو الإسبكترم. وهناك عدد من المعلومات يتم التحصل

عليها من طيف الرنين النووى المغناطيسى للبروتون أو ذرة الهيدروجين ^{1}H NMR ومنها:

1- عدد إشارات الهيدروجين Number of signals الموجودة فى طيف المركب ومنها يمكن معرفة عدد ذرات الهيدروجين.

2- مكان الإشارة فى الطيف والتى يعبر عنها بالإنتقال الكيميائى بالجزء فى المليون Chemical shift , δ ppm.

3- شدة الإشارة intensity of signals أو المساحة تحت الإشارة وهو يعبر عن عدد ذرات الهيدروجين فى كل إشارة.

4- أنقسام الإشارة أو إزدواج الإشارة splitting of signals or spin-spin coupling وهو يعطى فكرة عن عدد ونوع ذرات الهيدروجين المجاورة للإشارة.

أ. الإنتقال الكيميائى Chemical shift (δ)

هو مكان ظهور الإشارة فى الطيف مقارنة بالمادة المرجعية وهى التتراميثايل سيلان Tetramethyl saline (TMS) ، ويقاس الإنتقال الكيماوى للبروتون بالهرتز (Hertz, cps) وعند التعبير عنه بالهرتز Hz يكون دالة على قوة أو شدة المجال المغناطيسى الخارجى، و حيث أنه من الشائع استخدام أجهزة رنين مغناطيسى بقوة مغناطيسيات مختلفة لذلك من المفضل استخدام وسيلة التعبير عن الإنتقال الكيميائى chemical shift لا تعتمد على قوة المغناطيس ويمكن عمل ذلك بقسمة قيمة الإنتقال الكيميائى على تردد المغناطيس، وحيث أن قيمة الإنتقال الكيميائى تكون صغيرة جداً أقلّ من 500 هرتز بالمقارنة بقوة المغناطيس والتى تصل إلى 100 مليون

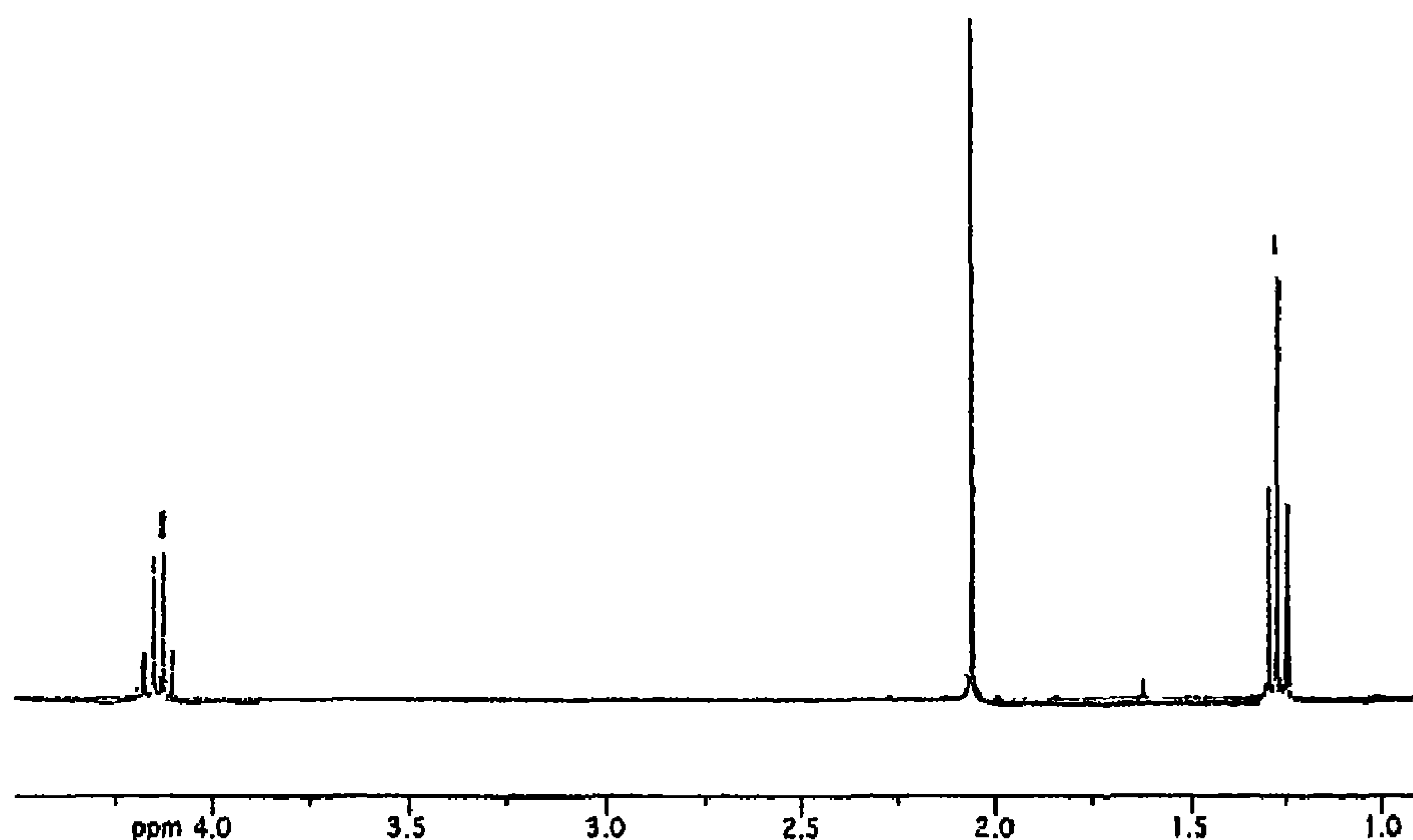
هرتز لذلك من المناسب التعبير عن الإنتقال الكيميائى (δ) بالجزء فى المليون ppm كما فى المعادلة التالية:

$$\text{الإنتقال الكيميائى } (\delta)(ppm) = \frac{\text{الإنتقال الكيميائى للإشارة من TMS} \times 10^{6}}{\text{تردد مغناطيس الجهاز بالهرتز}}$$

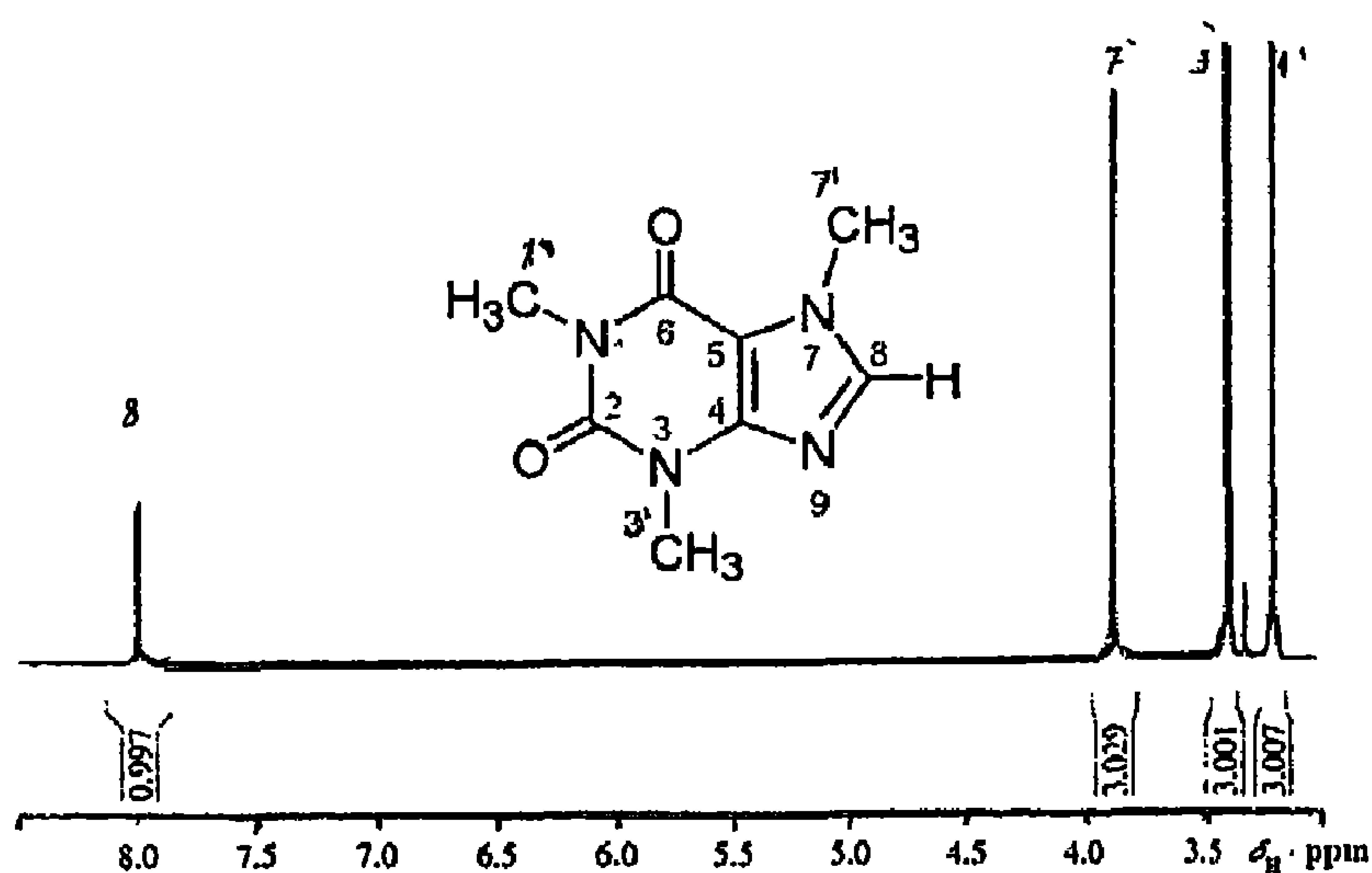
قيمة الإنتقال الكيميائى هامة جداً ومميزة لكل نوع من ذرات الهيدروجين فى كل مجموعة من المركبات ولا تعتمد على قوة المغناطيس أو قوة جهاز الرنين النووى المغناطيسى وعادة ما توضع قيم الإنتقال الكيميائى فى جداول موضحاً فيها نوع المذيب المستخدم فى تحضير العينة وقوة الجهاز مما يسهل الرجوع إليها عند دراسة التعرف على المركبات الجديدة، جدول 9-1 يوضح مثال لقيم الإنتقال الكيميائى لذرات الهيدروجين فى المجاميع الكيميائية المختلفة. كما يوضح شكلى 9-2 و9-3 أطياف الرنين النووى المغناطيسى لمركبى الإثيل أسيتيت والكافيين على الترتيب، ونلاحظ أن طيف مركب الإثيايل أسيتيت به ثلاث إشارات أو signals واحدة إنتقال كيميائى (δ) تساوى 1.2 جزء فى المليون لمجموعة الميثيل وأخرى عند واحدة إنتقال كيميائى (δ) تساوى 2 جزء فى المليون لمجموعة الإسيتايل وثلاثة عند إنتقال كيميائى (δ) تساوى 4.1 جزء فى المليون لمجموعة الميثيلين.

جدول9-1. قيم الإنتقال الكيميائى لذرات الهيدروجين فى المجاميع المختلفة للأنواع المختلفة للمركيات

Type of Hydrogen	Chemical shift (δ)	Type of Hydrogen	Chemical shift (δ)
$(CH_3)4$ Si	0	$RCOCH_2R$	2.2-2.6
RCH_3	0.8-1.0	$RCOOCH_3$	3.7-3.9
RCH_2R	1.2-1.4	$RCOOCH_2R$	4.1-4.7
R_3CH	1.4-1.7	RCH_2I	3.1-3.3
$R_2C{=}CRCHR_2$	1.6-2.6	RCH_2Br	3.4-3.6
$RC{\equiv}CH$	2.0-3.0	RCH_2Cl	3.6-3.8
$ArCH_3$	2.2-2.5	RCH_2F	4.4-4.5
$ArCH_2R$	2.3-2.8	ArOH	4.5-4.7
ROH	0.5-6	$R_2C{=}CH_2$	4.5-5.0
$RCH_2O\underline{H}$	3.4-4	$R_2C{=}CHR$	5.0-5.7
RCH_2OR	3.3-4	ArH	6.5-8.5
R_2NH	0.5-5	RCHO	9.5-10.1
$RCOCH_3$	2.1-2.3	RCOOH	10.0-13.0



شكل 9-2. طيف الرنين النووى المغناطيسى لمركب الإثيل أسيتيت $CH_3CH_2OCOCH_3$.



شكل 9-3. طيف الرنين النووى المغناطيسى للكافيين على 400 ميجاهرتز فى مذيب الدايميثايل سلفوكسيد DMSO-*d*.

وعادة ما يتم استخدام مادة التترامیثایل سیلان أو $(CH_3)_4$ Si (TMS) حيث يضاف كمية قليلة منها إلى العينة قبل القياس وفى الغالب إكون موجودة داخل المذيب بنسبة 0.03% حجم/حجم. ويوجد فى هذه المادة 12 بروتون متكافئة ، ولذلك فهى تظهر عند صفر على δ scale ، حيث أنه عملياً من الصعب أن نجد أن المركبات العضوية تحتوى هذا العدد من البروتونات المتكافئة. ومن أسباب إختيار مادة التترامیثایل سیلان كمرجع ما يلى:

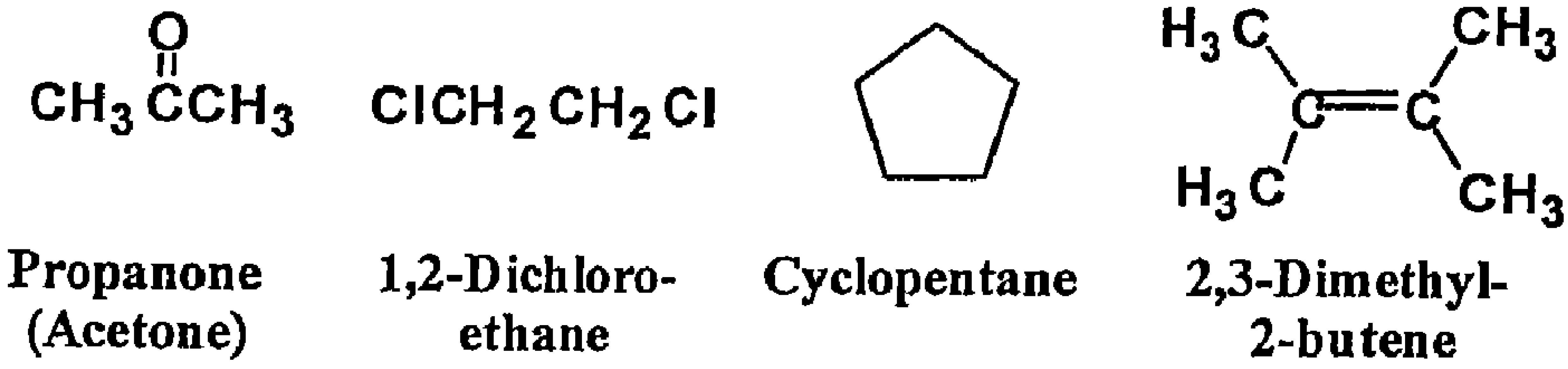
1- تحتوى على 12 بروتون متكافئة لذلك فهى حساسة جداً للقياس بمعنى أن كمية قليلة تعطى إشارة واضحة.
2- تعطى إشارة واحدة أو أحادية single signal.
3- السليكون أقل من الكربون فى خاصية سحب الإلكترونات electornegativity لذلك البروتونات فى منطقة ذات كثافة عالية من الإلكترونات وعليه يحدث حجب shield عالى جداً لذلك تظهر البروتونات فى مكان فى الطيف من النادر أن يحدث لبروتونات أخرى الإمتصاص فيه.
4- تعتبر خاملة نسبياً.
5- درجة التطاير العالى فدرجة الغليان 27ºم وعليه يمكن أن تتطاير بسهولة من العينة بعد القياس.

ب. الإنتقال الكيميائى للبروتونات المتكافئة وغير المتكافئة Chemical shift for equivalent and non-equivalent protons

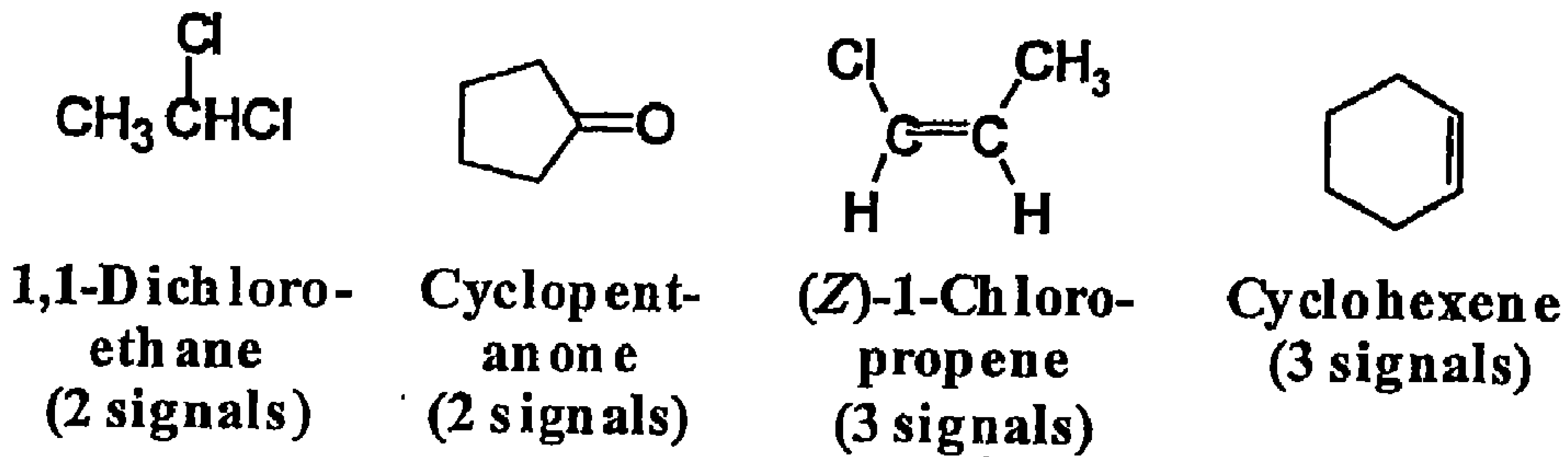
أثنين أو أكثر من البروتونات التى لها نفس الظروف البيئية والألكترونيه يكون لها نفس الإنتقال الكيميائى δ وتعطى إشارة signal واحدة وتسمى بروتونات متكافئة equivalent protons. فمثلاً مركبات الأسيتون acetone و 1,2-dichloroethane و cyclopentane و 2,3-dimethyl-2-

butene فى شكل 9-4 فإن كل منها يحتوى على نوع واحد أو حزمة واحدة من البروتونات المتكافئة لذا فهى تعطى إشارة واحدة عند قياسها فى جهاز ^{1}H NMR ، أما المركبات 1,1-dichloroethane و cyclopentanone فى شكل 9-5 فهى تحتوى على مجموعتين من البروتونات المتكافئة لذلك فهى تظهر إشارتين أو 2 signals مختلفة فى الإنتقال الكيميائى عند قياسها فى جهاز ^{1}H NMR ، أما مركبات (Z)-1-chloropropene و cyclohexene (شكل 9-5) فتحتوى على ثلاث مجموعات من البروتونات المتكافئة لذا فهى تظهر ثلاث أشارات مختلفة فى الإنتقال الكيميائى عند قياسها فى أجهزة ^{1}H NMR.

والسؤال الأن هو كيف يمكن معرفة أن البروتونات متكافئة وتعطى إشارة واحدة عند قياسها فى أجهزة الرنين النووى المغناطيسى، فنجد أن البروتونات المتكافئة فى التفاعلات الكيميائية هى بروتونات لها نفس الإنتقال الكيميائى . فعلى سبيل المثال اذا كان هناك مركب يحتوى على عدد معين من ذرات الهيدروجين ولمعرفة أنها متكافئة يتم إستبدال ذرات الهيدروجين بمجموعة أخرى فى كل مرة ذرة هيدروجين واحدة فإذا كان المركب الناتج مع كل إستبدال هو نفس المركب فهذا يعنى أن هذه البروتونات متكافئة ، فإذا نظرنا إلى المركب P-xylene نجد أنه يعطى 2 إشارة 2 signals فى NMR واحدة لست بروتونات الخاصة بمجموعتى الميثيل وواحدة لأربع بروتونات الخاصة بحلقة البنزين وعند إستبدال ذرة واحدة من أى من ذرات الهيدروجين الخاصة بمجموعتيى الميثيل فإن المركب الناتج يكون واحداً ونفس الكلام ينطبق على ذرات الهيدروجين الخاصة بالحلقة العطرية كما هو موضح فى شكل 9-6.



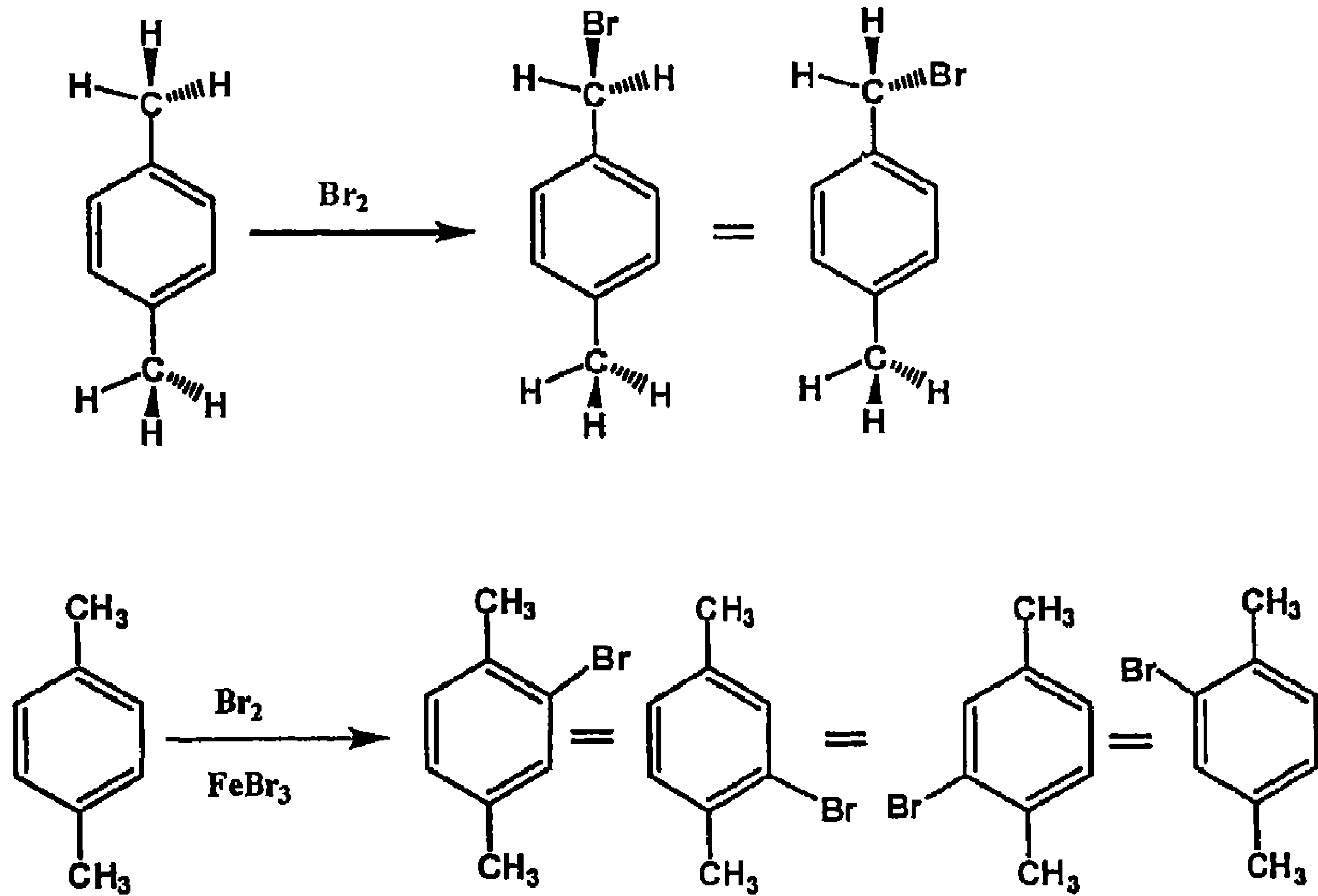
شكل 9-4. أمثلة لمركبات تحتوى على مجموعة واحدة من ذرات الهيدروجين المتكافئة ويظهر لها إشارة وحيدة single signal فى ^{1}H NMR .



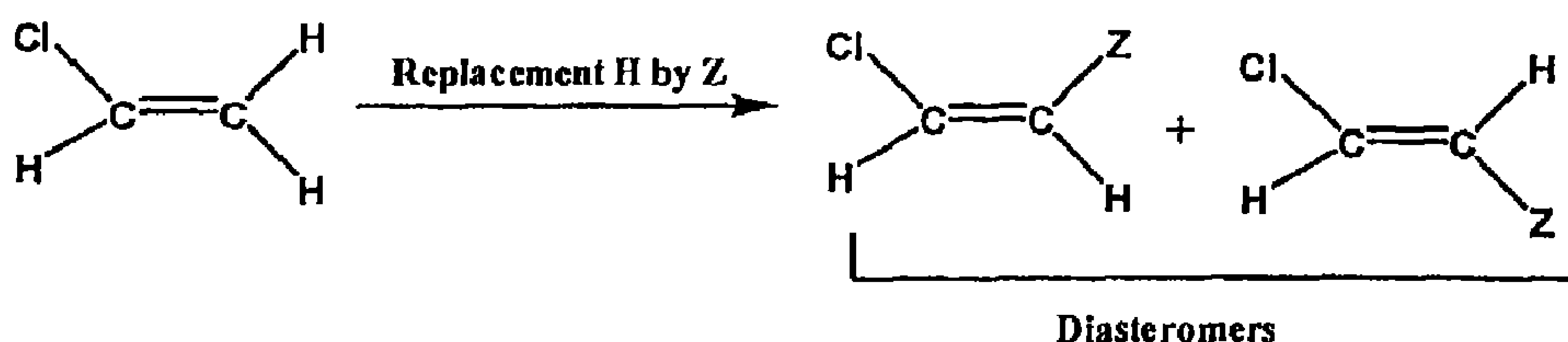
شكل 9-5. أمثلة لمركبات تحتوى على أكثر من مجموعة من البروتونات المتكافئة ويظهر لها أكثر من إشارة فى ^{1}H NMR.

مثال أخر يوضح البروتونات المتكافئة يظهر فى حالة كون أن هناك أكثر من بروتون على ذرة كربون واحدة وعند إستبدال أى منهما بمجموعة أخرى فإذا أعطت مشابه صورة مرأة enantiomers فهذان البروتونان متكافئان ويعطيا إشارة واحدة فى فى NMR ، أما إذا كان هناك بروتونان على ذرة كربون واحدة وعند إستبدال أحدهما بمجموعة أخرى تعطى مشابه ليس صورة مرأة diasteromers فإن هذان البروتونان غير متكافئان ويظهرا فى صورة 2 إشارة 2 signals فى NMR. وذلك كما فى حالة chloromethene حيث تظهر له ثلاث إشارات فى NMR كما هو موضح فى شكل 9-7. وهذا هو السبب فى أن مجموعة الميثيلين الطرفية فى العديد من المركبات تظهر لها 2 إشارة فى NMR.

وفى غالبية المركبات العضوية يظهر طيف الرنين النووى المغناطيسى للمركبات محتوياً على العديد من الإشارات signals وعلى قيم مختلفة من الإنتقال اللكيميائى بعضها لبروتونات متكافئة والأخرى لبروتونات غير متكافئة وتختلف درجة تعقيد الطيف بإختلاف عدد البروتونات فى المركب والإنتقال الكيميائى لهذه البروتونات ، لذا يجب توخى الدقة عند قراءة طيف المركبات العضوية حتى لا تعطى معلومات خاطئة عن المركبات تحت الدراسة.



شكل 9-6. البروتونات المتكافئة فى P-xylene تعطى نفس المركب عند إستبدال أى منها بواسطة ذرة البروم.

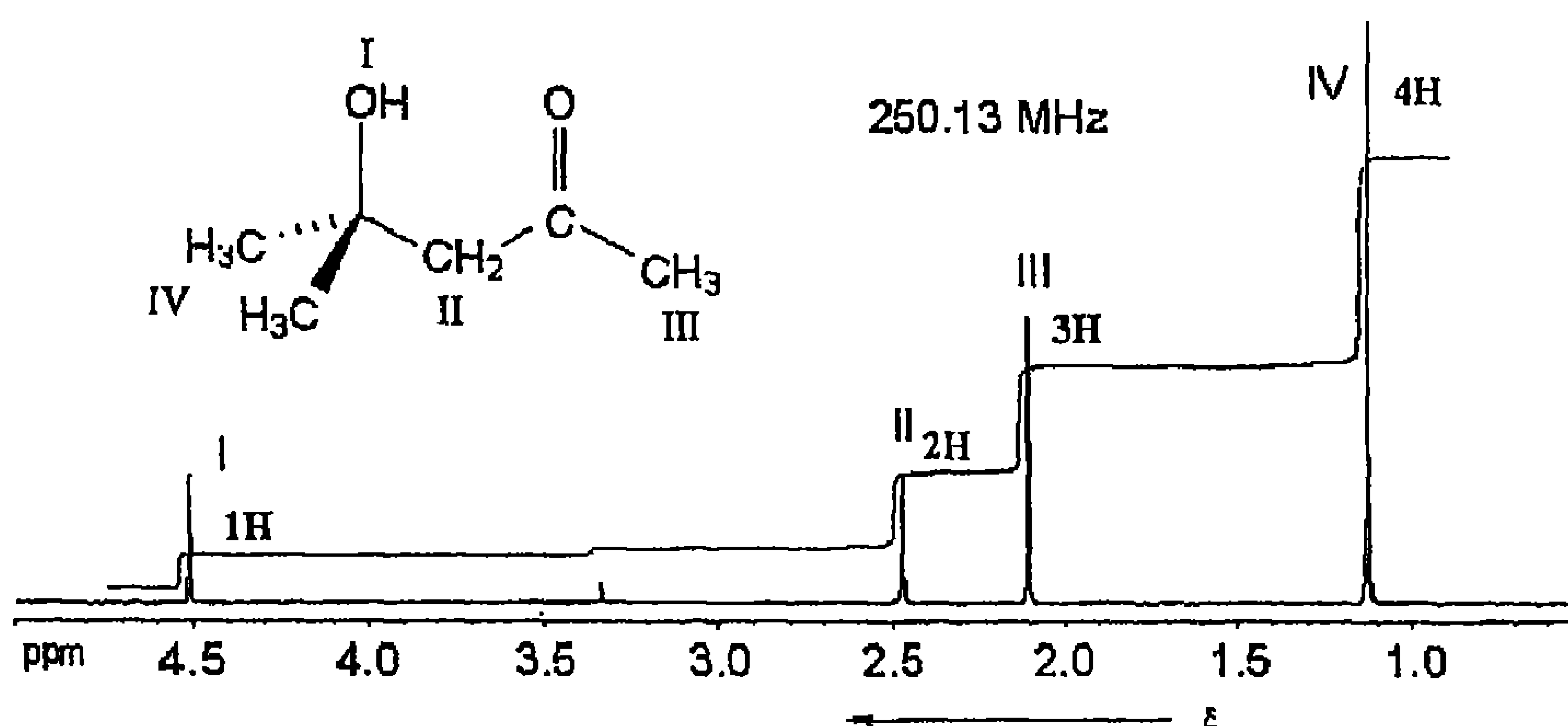


شكل 9–7. مركب chloromethene يظهر له ثلاث إشارات فى NMR نتيجة لتكون مشابهات ليست صورة مرآة عند إستبدال أحد ذرتيى الهيدروجين بمجموعة أخرى.

جـ. مساحة الإشارة (شدة الإشارة النسبية) Signal Areas (Integration)

كما ذكر سابقاً فإن مكان الإشارة فى الطيف والذى يوضحه الإنتقال الكيميائى يدل على نوع ذرات الهيروجين الموجودة فى الجزيء وكذلك الظروف الإلكترونية المحيطة بالبروتون ، أما إرتفاع الإشارة أو المساحة تحت الإشارة فهى تدل على عدد ذرات الهيدروجين فى كل إشارة. ويتم حساب المساحة النسبية لكل إمتصاص أو إشارة بواسطة وحدة تكامل إلكترونية فى الجهاز ويعبر عن المساحة بخط رأسى فوق كل إمتصاص ويكون طول هذا الخط معبرا عن العدد النسبى لذرات الهيدروجين فى كل إمتصاص. ويتم إجراء ذلك عملياً أثناء قياس العينات فى جهاز الرنين النووى المغناطيسى وذلك بتحديد إشارة بها بروتون واحد وتعطى قيمة الوحدة ثم تنسب كل الإشارات الأخرى منسوبة لها كما هو موضح فى شكل 9–8 حيث يوضح طيف البروتون لمركب 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone ، وفيه نجد أن بروتون مجموعة الهيدروكسيل يظهر عند حوالى قيمة δ تساوى 4.5 جزء فى المليون وله خط رأسى قصير يعبر عن البروتون الواحد فى حين مجموعة الميثيلين تظهر عند قيمة δ تساوى 2.5 جزء فى المليون وعليها خط رأسى طوله ضعف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على 2 بروتون،

ومجموعة الميثيل الموجودة على ذرة كربون الكربونيل تظهر عند قيمة δ تساوى 2.1 جزء فى المليون وعليها خط رأسى طوله ثلاث أضعاف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على 3 بروتونات، والإشارة الأخيرة والتى تظهر عند قيمة δ تساوى 1.1 جزء فى المليون هى لمجموعتى الميثيل عليها خط رأسى طوله تقريباً ست أضعاف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على وجود 6 بروتونات.



شكل 9-8. طيف الرنين النووى المغناطيسى لمركب 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone موضحاً المساحة النسبية لكل إشارة.

٤. إزدواج الحركات المغزلية للذرات المجاورة أو إزدواج الإشارة Signal splitting or Spin-spin coupling

فى الغالب لا توجد الإشارت signals فى طيف المركبات العضوية فى صورة فردية singlet ، لكن عادة ما يحدث إنقسام فى الإشارة splitting إلى عدد من الإنقسامات وتتوقف هذه الإنقسامات على عدد ذرات الهيدروجين المجاورة والمسافة بين البروتونات وترجع هذه الإنقسامات إلى التأثير المغناطيسى المتبادل بين البروتونات المتجاورة وغير المتكافئة spin-spin coupling ، وهذا التأثير المتبادل بين البروتونات المتجاورة يتم خلال

الإلكترونات الداخلة فى تركيب الروابط التى تربط بين البروتونات، ويكون هذا التأثير واضحاً خلال رابطتين وثلاث راويط ويكون أقل إذا أبتعدت البروتونات عن بعضها بأكثر من ثلاث روابط، هذا التأثير ينتج عنه أنقسام إشارات البروتونات ويكون دلالة على عدد البروتونات المجاورة. فعلى سبيل المثال مركب 3,1,1-ترايكلوروإيثان $CHCl_2CH_2Cl$ نجد أن البروتون الذى على ذرة الكربون التى تحمل ذرتيى كلور يظهر إشارة منقسمة إلى ثلاث إنقسامات triplet فى حين البروتونين على ذرة الكربون الأخرى يعطيان إشارة منقسمة إلى أثنين doublet . أما مركب بيوتايل ميثيل إيثر tert. butyl methyl ether $C(CH_3)OCH_3$ فيظهر له إشارتان واحدة لتسع بروتونات والأخرى لثلاث بروتونات حيث أن كل مجموعة من هذه البروتونات متكافئة فتظهر كإشارة واحدة كما أن المجموعتين مفصولاتان عن بعضهما بأكثر من ثلاث روابط.

من هنا يتضح أن البروتونات المتكافئة لا تحدث إنقسام لبعضها كما فى حالة بروتونات مجموعة الميثيل، عدد الإنفسامات تتوقف على عدد البروتونات المجاورة ، فإذا كان هناك بروتون واحد مجاور للبروتون محل الدراسة فتنقسم الإشارة إلى أثنين (d) doublet ، أما اذا كان هناك بروتونان متكافئان متجاوران للبروتون موضع الدراسة فأن إشارته تنقسم إلى ثلاثة (t) triplet ، أما إذا كان ثلاث بروتونات متكافئة مجاورة فإن للبوتون محل الدراسة فإن الإشارة تنقسم إلى أربعة (q) quartet ، وهنا يمكن تطبيق قاعدة مهمة جداً وهى عدد الأنقسامات يساوى عدد البروتونات المجاورة (n) مضاف إليها واحد (n+1) ، ويوضح شكل 9-9 بعض الإنقسامات الشائعة فى المركبات العضوية.

1. أنواع الإزدواج Types of Coupling

ينقسم الإزدواج إلى عدد من الأقسام على حسب المسافة بين البروتونات المؤثرة على بعضها البعض والمقصود هنا بالمسافة هو عدد الروابط التى تفصل بين البروتونات المتجاورة، وكما يؤثر أيضا نوع البروتونات المجاورة من حيث كونها متكافئة أو غير متكافئة، ومن العوامل المؤثرة أيضا طبيعة الروابط من حيث كونها فردية أو زوجية أو ثلاثية وأيضا كون المركبات فى سلاسل أو فى صورة حلقية.

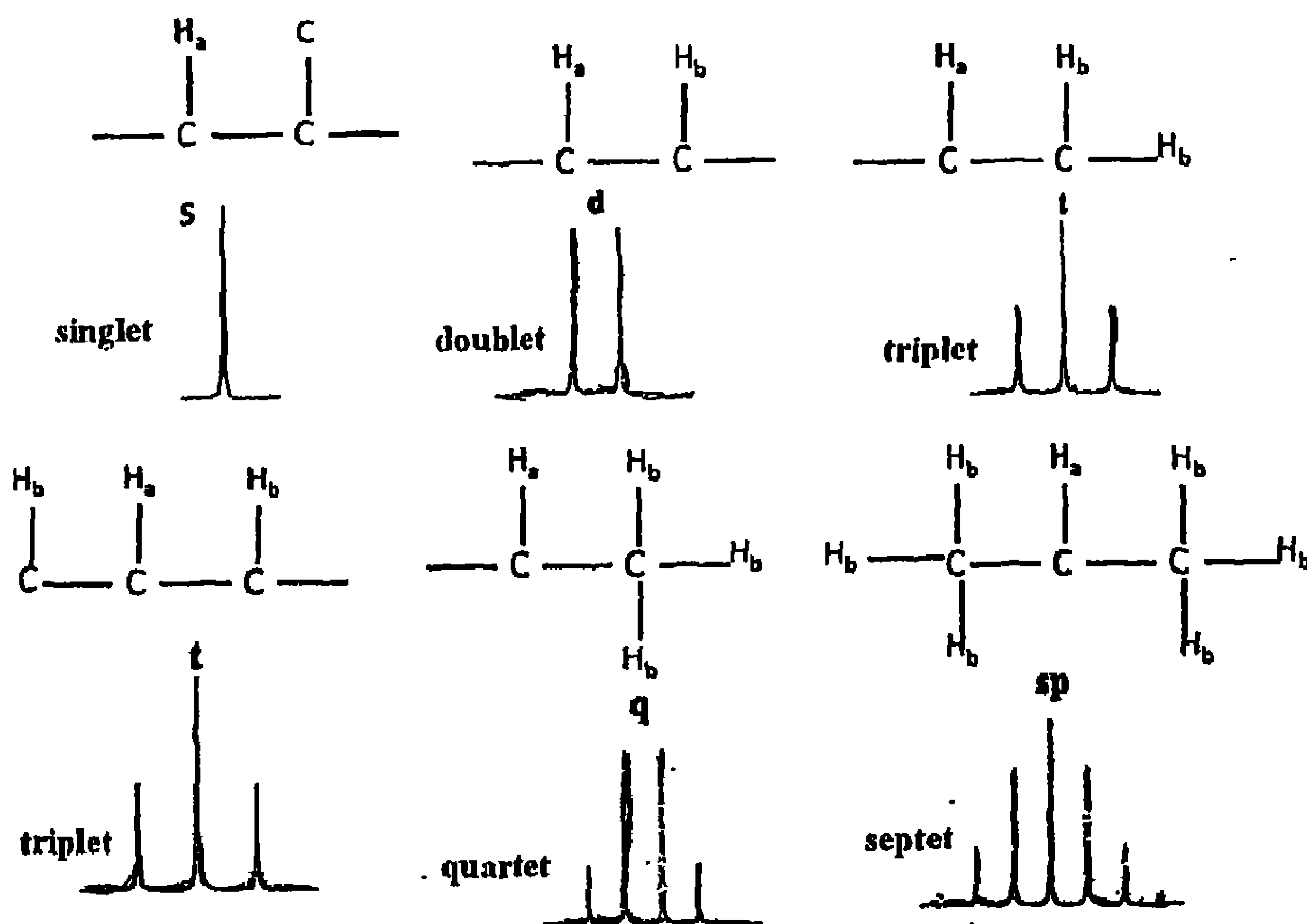
ومن أنواع الإزدواج coupling:

- Geminal coupling

يحدث بين البروتونات الموجودة على نفس ذرة الكربون أى خلال 2 رابطة، ويأخذ قيماً موجبة أو سالبة ويعتمد ذلك على طبيعة الإستبدالات الأخرى الموجودة على ذرة الكربون وما إذا كانت ساحبة أو دافعة للإلكترونات وكذلك الزاوية بين البروتونين. كما يتوقف قيمة ثابت الإزدواج على تركيب المركب سواء كان مشبعاً أو غير مشبع ، حلقياً أو غير حلقياً.

- Vicinal coupling

يحدث الإزدواج بين البروتونات الموجودة على ذرتين كربون متجاورتين إى خلال ثلاث روابط وعادة ما يأخذ قيم ثابت إزدواج موجبة ويوجد عدد من العوامل التى تؤثر على قيمة ثابت الإزدواج مثل طول الرابطة والزاوية والإستبدالات الأخرى الموجودة.



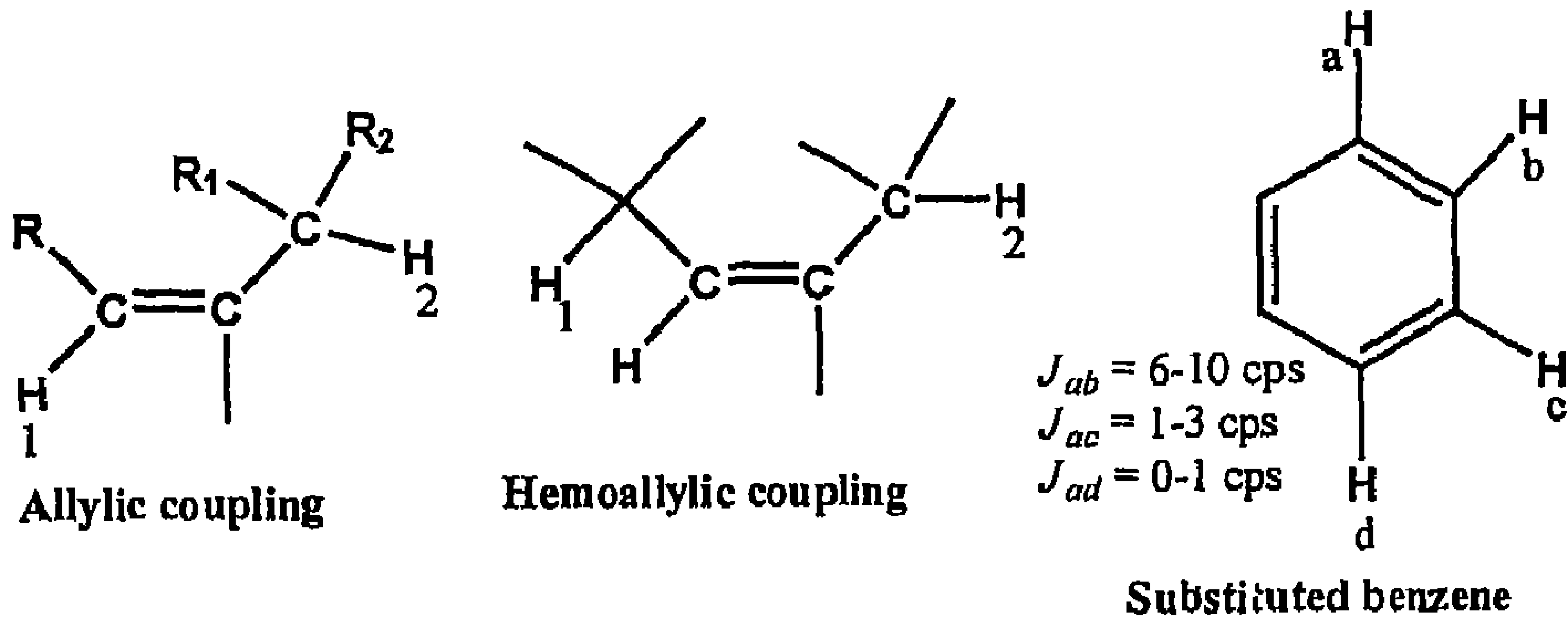
شكل 9-9. أمثلة للإنقسامات multiplicity الشائعة فى الإشارات فى طيف المركبات العضوية.

- Long range coupling

وهنا يحدث الإزدواج بين بروتونات على بعد أربع إلى خمس روابط وتكون قيمة ثابت الإزدواج صغيرة بصفة عامة فى حدود صفر إلى 3 هرتز، ويكون شائع فى المركبات التى تحتوى على روابط مزدوجة π systems والمركبات الحلقية ويعطى معلومات مفيدة عن التشابه Stereochemistry فى المركبات العضوية. ويتبع هذا النوع allylic coupling و hemoallylic coupling و substituted benzene coupling كما هو موضح فى شكل 9-10.

2. ثابت الإزدواج Coupling constant (J)

المسافة التى تفصل بين الإنقسامات فى الإشارة الواحدة تسمى ثابت الإزدواج J ويعبر عنها بالهرتز. وقيمة ثابت الإزدواج تعتمد على المسافة أو بمعنى أخر عدد الروابط بين البروتونات المجاورة والمسببة للإزدواج. كما تتوقف قيمته على نوع الرابطة ونوع المركب والشكل الفراغى، لذلك يعتبر حساب قيمة ثابت الإزدواج هامه جداً لتقدير التركيب الكيميائى للمركبات الطبيعية الجديدة ، وكذلك له دور فى التعرف على المشابهات الفراغية للمركبات،



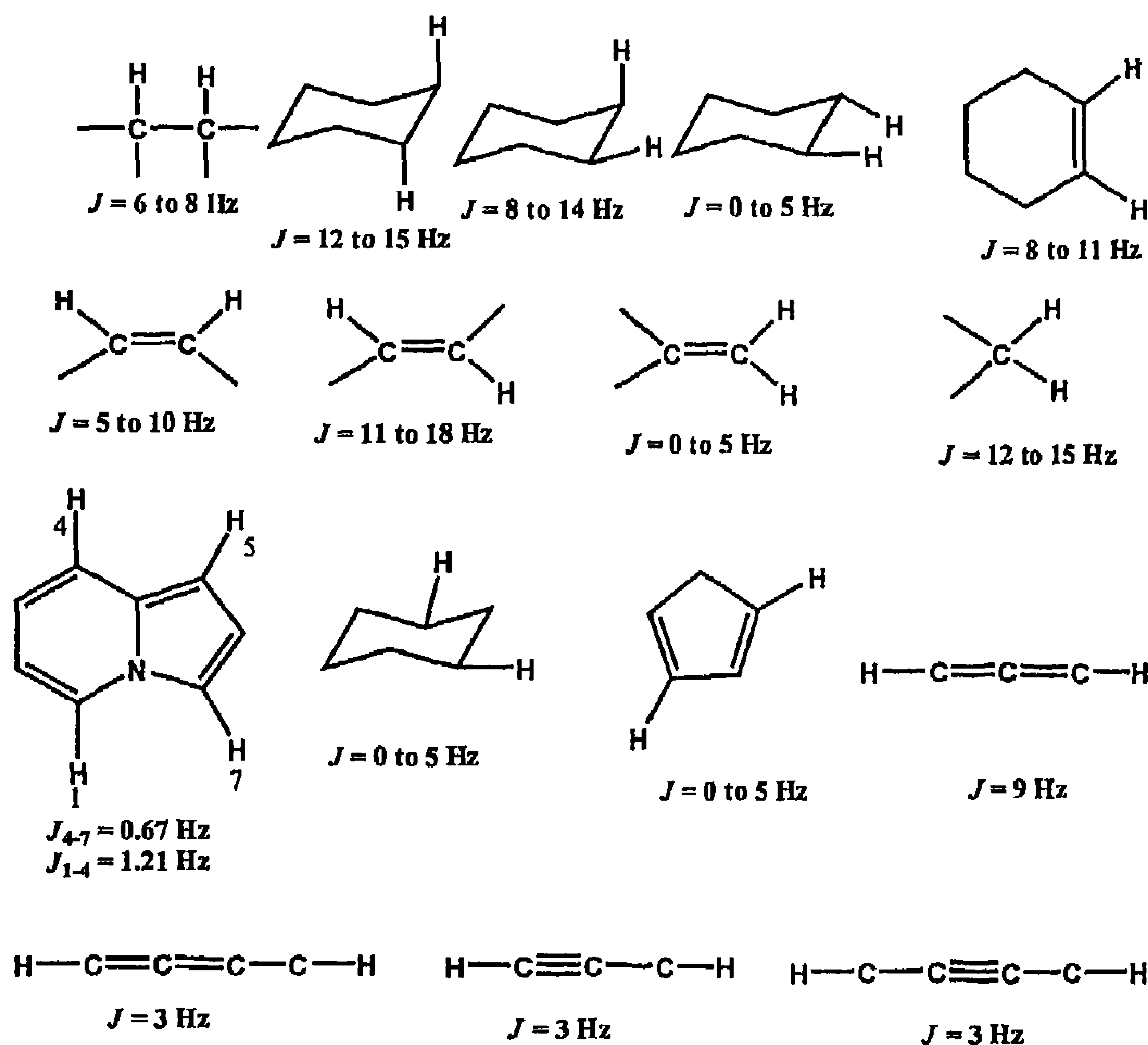
شكل 9-10. بعض أنواع الإزدواج طويل المدى أو Long range couplings.

ثانياً: الرنين النووى المغناطيسى لذرة الكربون ^{13}C NMR

نظير الكربون الذى يتوفر بكثرة هو ^{12}C ويوجد فى الطبيعة بنسبة 98.9 %، نواه هذا النظير ليس له حركة مغزلية ولا عزم مغناطيسى وعليه لا تمتص فى جهاز الرنين النووى المغناطيسى NMR . نظير الكربون ^{13}C والذى يتوافر فى الطبيعة بنسبة 1.11% له حركة مغزلية وله عزم مغناطيسى ويحدث له إمتصاص فى NMR . هذه النسبة البسيطة لهذا النظير تحتاج إلى

استخدام أجهزة رنين منغناطيسى عالية الحساسية وهذا يمكن أن ينعكس على وقت القياس وحجم العينة المقاسة، فى حالة استخدام ^{1}H NMR نحصل على معلومات غير مباشرة عن الهيكل الكربونى للمركب العضوى ، أما فى حالة ^{13}C NMR فيتم ملاحظة الهيكل الكربونى مباشرة حيث يظهر عدد من الإمتصاصات أو الإشارات peaks تدل عدد ذرات الكربون فى المركب. وحداة من مميزات ^{13}C NMR هو المدى الواسع لقيم δ حيث تتروواح من صفر إلى 220 جزء فى المليون ، وذلك عكس ^{1}H NMR والذى يكون فى حدود من صفر إلى 12 جزء فى المليون. وهذا يجعل طيف الكربون أكثر بساطة ولا يحدث تدخلات للإشارات بعضها ببعض، حيث يظهر عدد من الإشارات الفردية فى الطيف تدل على عدد ذرات الكربون غير المتكافئة، وتوضح أشكال 9-12 و9-13 و9-14 طيف الكربون لبعض المركبات العضوية.

قيم الإنتقال الكيماوى لذرات الكربون للمجاميع المختلفة فى المركبات العضوية تتوقف على نوع الرابطة ونوع المركبات والذرات المجاورة خاصة الذرات الغريبة مثل الأكسجين والنيتروجين والهالوجينات. قيم الإنتقال الكيماوى لبعض المجاميع فى المركبات العضوية موضحة فى جدول 9-2.



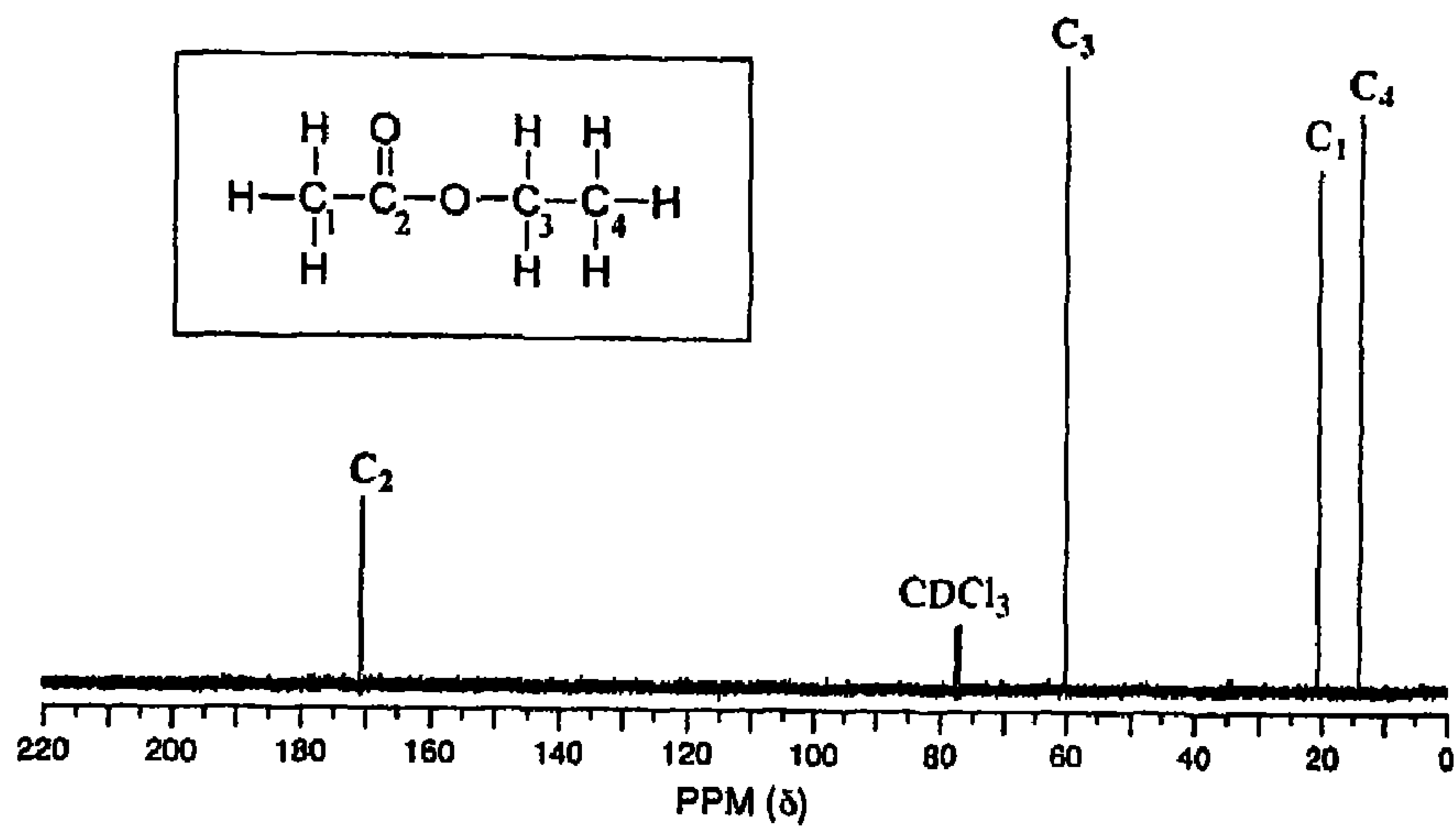
شكل 9-11. قيم ثابت الإزدواج بين البروتونات فى نماذج مختلفة من المركبات العضوية ممثلة لكل أنواع الإزدواج.

ثالثاً: القياسات المختلفة لأطياف الرنين النووى المغناطيسى NMR techniques or measurements or spectra

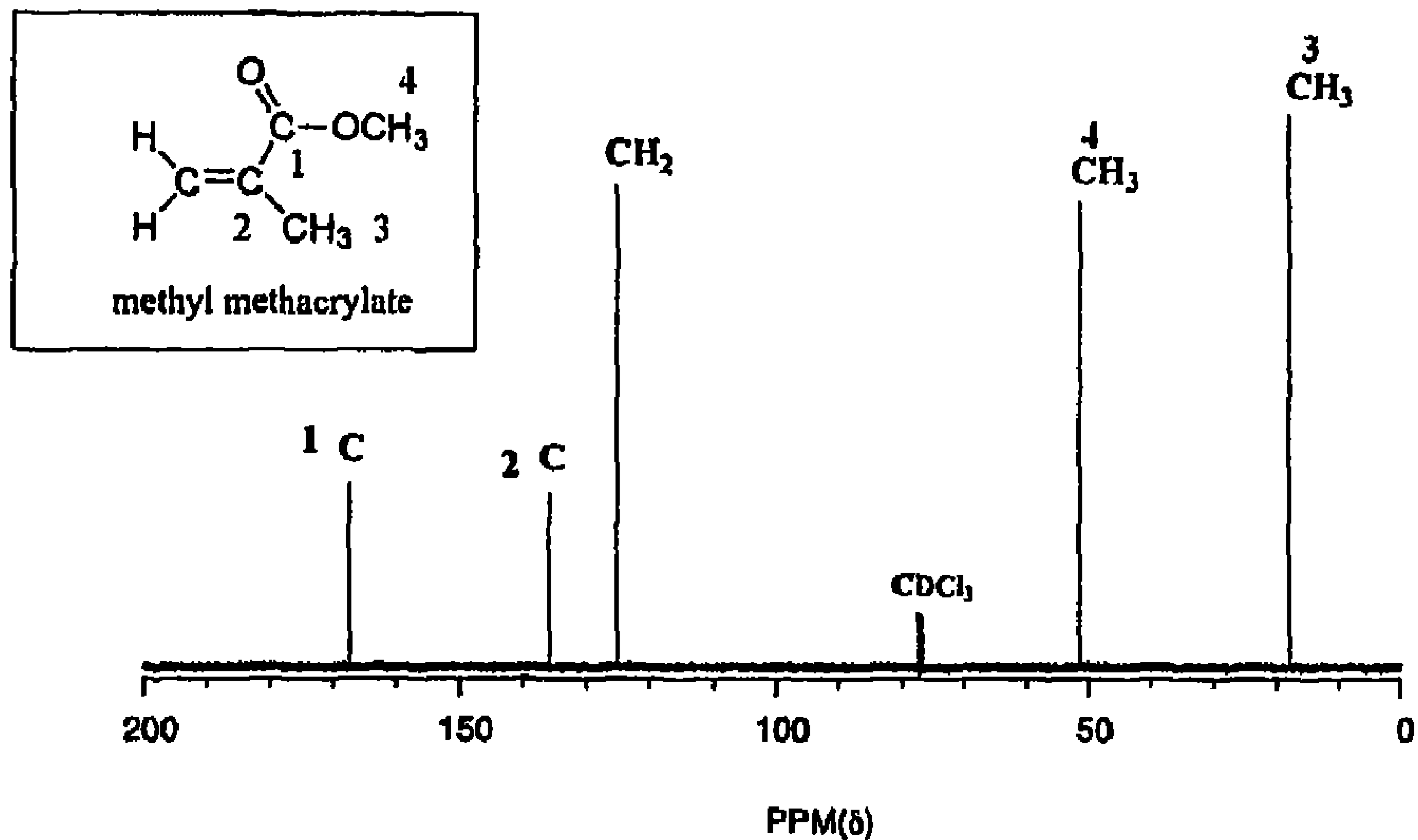
لكى يتم التعرف على المركبات العضوية والطبيعية الجديدة بصورة صحيحة ومتكاملة فإن هناك العديد من طرق القياس يجب أن تجرى على العينات حيث أن كل طريقة تعطى معلومة أو عدد من المعلومات عن التركيب الكيميائى ودراسة كل هذه الطرق مع بعضها تسهل من التعرف على المركب تحت الدراسة وتشمل هذ الطرق ما يلى:

1. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الهيدروجين العادى ^{1}H NMR spectrum
2. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الكربون العادى ^{13}C NMR spectrum
3. طيف الرنين النووى المغناطيسى للهيدروجين ثنائى الإتجاة أو الكوزى ^{1}H-^{1}H shift correlated spectroscopy (COSY spectrum)
4. طيف الرنين النووى المغناطيسى للهيدروجين ثنائى الإتجاة أو النويزى Nuclear overhauser enhanced spectroscopy (NOESY)
5. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الكربون Distortionless enhancement by polarization transfer (DPET)
6. طيف الرنين المختلط الذى يربط بين البروتون والكربون المتصلين Heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC)
7. طيف الرنين المختلط بين البروتون والكربون طويل المدى Heteronuclear multiple bond connectivity (HMBC)

وسوف نتكلم بشيء من التفصيل عن كل طيف من هذه الأطياف وما هى نوع المعلومات المتحصل عليها وكيف يستخدم كل نوع فى تقدير التركيب الكيميائى للمركبات الجديدة.



شكل 9-12. طيف الرنين النووى المغناطيسى لمركب الإيثايل أسيتيت للكربون ^{13}C NMR.



شكل 9-13. طيف الرنين النووى المغناطيسى لمركب ميثيل ميثاكريليت للكربون ^{13}C NMR.

جدول 9-2. قيم الإنتقال الكيميائى δ للكربون ^{13}C للمجاميع المختلفة فى المركبات العضوية.

Group	δ, ppm	Group	δ, ppm
$—CH_3$	0-30	aromatic ring (benzene ring with six substituents)	110-170
$>CH_2$	10-50		
$>CH—$	25-60		
$>C—Br$	10-25	$—C(=O)—O—$	*155-180*
$>C—Cl$	15-30	$—C(=O)—OH$	*160-185*
$>C—OH$	45-75	$—C(=O)—H$	190-210
$—C≡C—$	65-90		
$>C=C<$	80-145	$—C(=O)—$	190-220

أ. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الهيدروجين العادى ^{1}H NMR spectrum

غالباً ما تبدأ كل دراسات التعرف على التركيب بأخذ ^{1}H NMR spectrum حيث أنها طريقة سهلة وسريعة وتعطى معلومات وفيرة عن المركب الطبيعى تحت الدراسة، ومن المعلومات الهامة التى يتم الحصول عليها من هذه الطريقة عدد البروتونات فى المركب ، والإنتقال الكيميائى chemical shift (δ) للإشارات ، ونظام الإنقسامات splitting أو الإزدواج

coupling ، وعدد البروتونات فى كل إشارة ، ومعلومات أخرى مفيدة عن نوعية المجاميع الفعالة الموجودة فى المركب وكذلك نظام الحلقات وغيرها. وكل البيانات الطيفية spectral data تستخرج من هذه الطريقة.

ب. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الكربون العادى ^{13}C NMR spectrum

من طرق القياس الهامة للرنين النووى المغناطيسى هو أخذ طيف ذرة الكربون ^{13}C NMR spectrum وهو يعطى معلومات عديدة عن المركب بخصوص الهيكل الكربونى للمركب وعدد ذرات الكربون ونوع المركب تحت الدراسة وهل هو حلقى أو غير حلقى وهل مشبع أو غير مشبع وطبيعة المجاميع الفعالة الموجودة بالمركب، وكل البيانات الطيفية spectral data الخاصة بالكربون تستخرج من هذه الطريقة.

جـ. طيف الرنين النووى المغناطيسى للهيدروجين ثنائى الإتجاة أو الكوزى ^{1}H-^{1}H shift correlated spectroscopy (COSY spectrum)

فى هذه الطريقة الثنائية الإتجاه 2D يتم التعرف على البروتونات المجاورة لبعضها والتى تؤثر على بعضها البعض وتسبب إزواج أو إنقسام لبعضها البعض وهذا يسهل فى التعرف على أجزاء أو مجموعة الوحدات التى يتكون منها المركب، حيث يكون الطيف على المحورين الأفقى والرأسى وتظهر علامة مشتركة بين البروتونات المتجاورة والتى تؤثر على بعضها البعض كما هو موضح فى طيف الكوزى لمركب Ethyl but-2-enoate (شكل 6–14).

ء. طيف الرنين النووى المغناطيسى للهيدروجين ثنائى الإتجاة أو النويزى
Nuclear overhauser enhanced spectroscopy ($^{1}H,^{1}H$ NOESY)

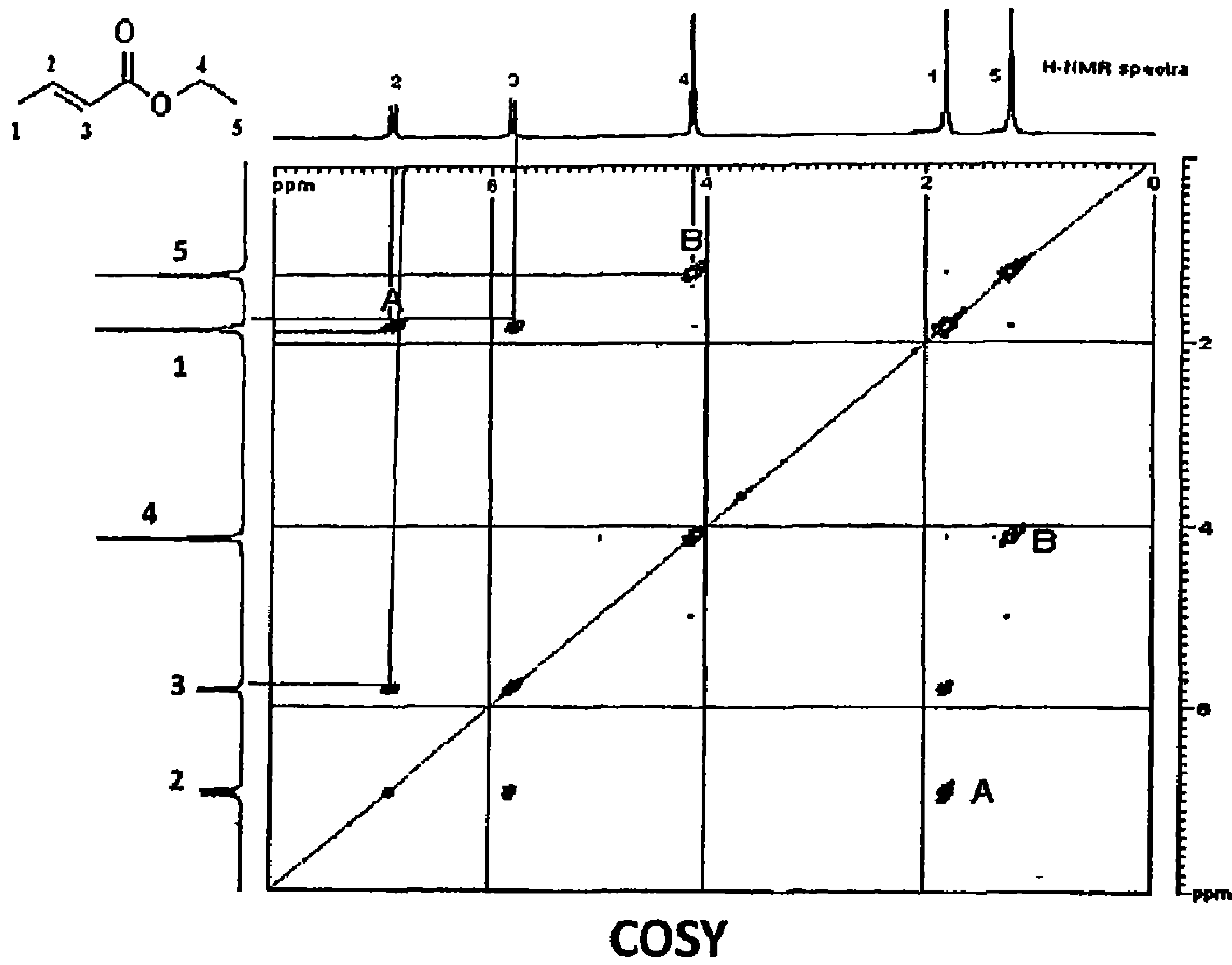
هذه الطريقة تستخدم لمعرفة البروتونات القريبة من بعضها فى الفراغ حيث يظهر إرتباط مشترك بين البروتونات التى على أحد جوانب المركب مما يدل على أنها قريبة من بعضها فى الفراغ، وعليه فهى هامة جداً فى تقدير الشكل الفراغى للمركبات الطبيعية وتوجية الراويط فى الجزىء ومعرفة مراكز التشابهه الفراغى والهندسى وكذلك طريقة إرتباط أو إتصال الحلقات ببعضها. ويوضح شكل 9-15 طيف النوزى NOESY لأحد المركبات العضوية حيث نجد أن هناك إرتباط مشترك بين بعض البروتونات تفصل بينها أربع وخمس روابط لكنها قريبة فى الفراغ كما فى حالة بروتون 13 وبروتون 18.

هـ. طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرة الكربون (الديبت)

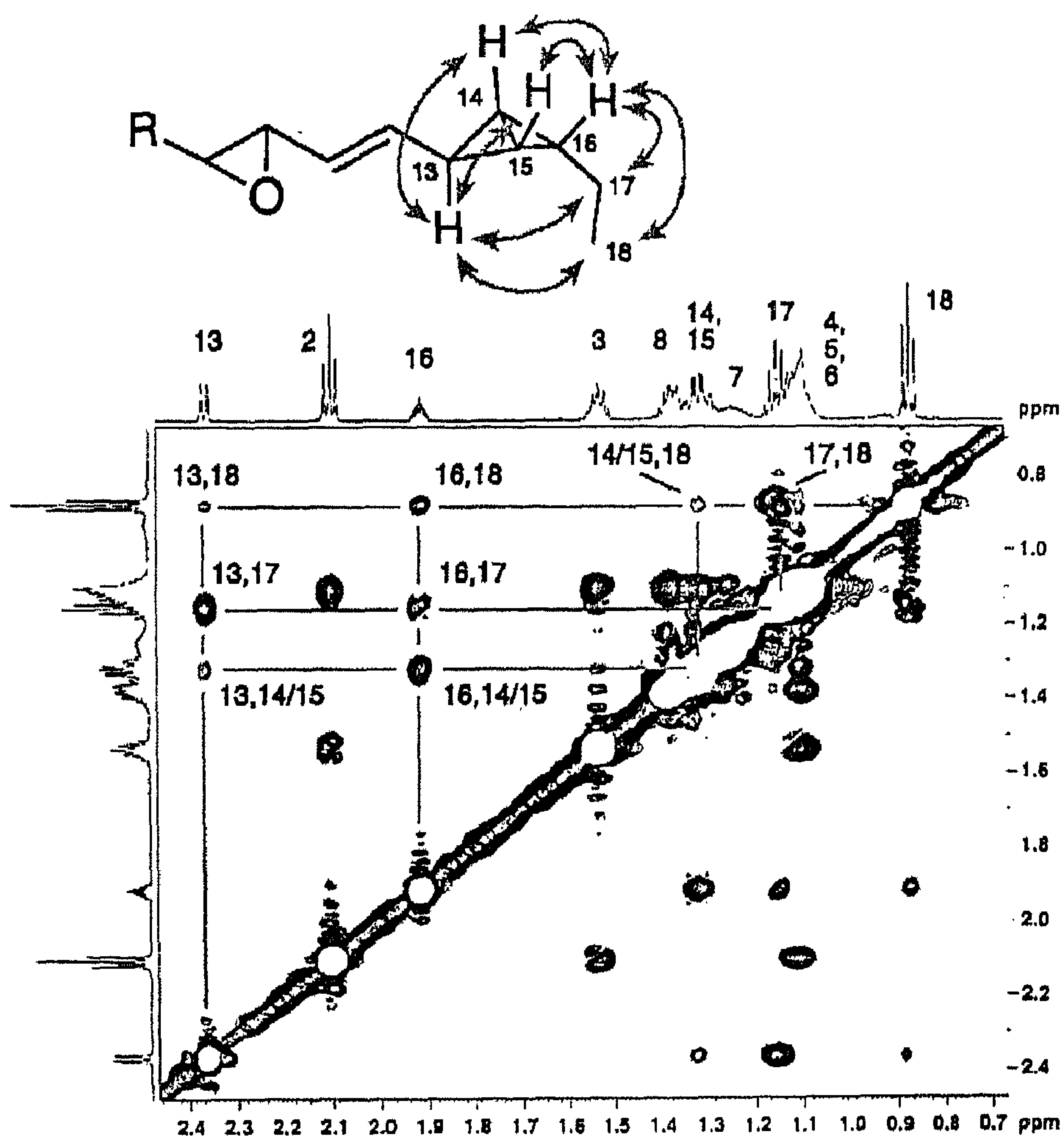
Distortionless enhancement by polarization transfer (DPET)

هذه الطريقة من أكثر الطرق أهمية لمعرفة عدد ذرات الهيدروجين فى المركب وكذلك تحديد عدد ذرات الكربون الرباعية أى التى تحمل ثلاث ذرات هيدروجين quartet (CH_3) (q) وعدد ذرات الكربون الثلاثية التى تحمل ذرتيى هيدروجين triplet (CH_2) (t) وعدد ذرات الكربون الثنائية التى تحمل بروتون واحد doublet (CH)(d) وعدد ذرات الكربون الأحادية و التى لا تحمل هيدروجين singlet (C) (s) مما يسهل من التعرف على التركيب الكيميائى للمركب تحت الدراسة وتشمل فكرة هذه الطريقة على نقل الطاقة المغناطيسية أو القوة المغناطيسية من البروتون إلى الكربون المتصل به ولذلك ذرات الكربون التىَ لا تحمل هيدروجين لا تظهر فى هذا الطيف ، ويوجد ثلاث أنواع من

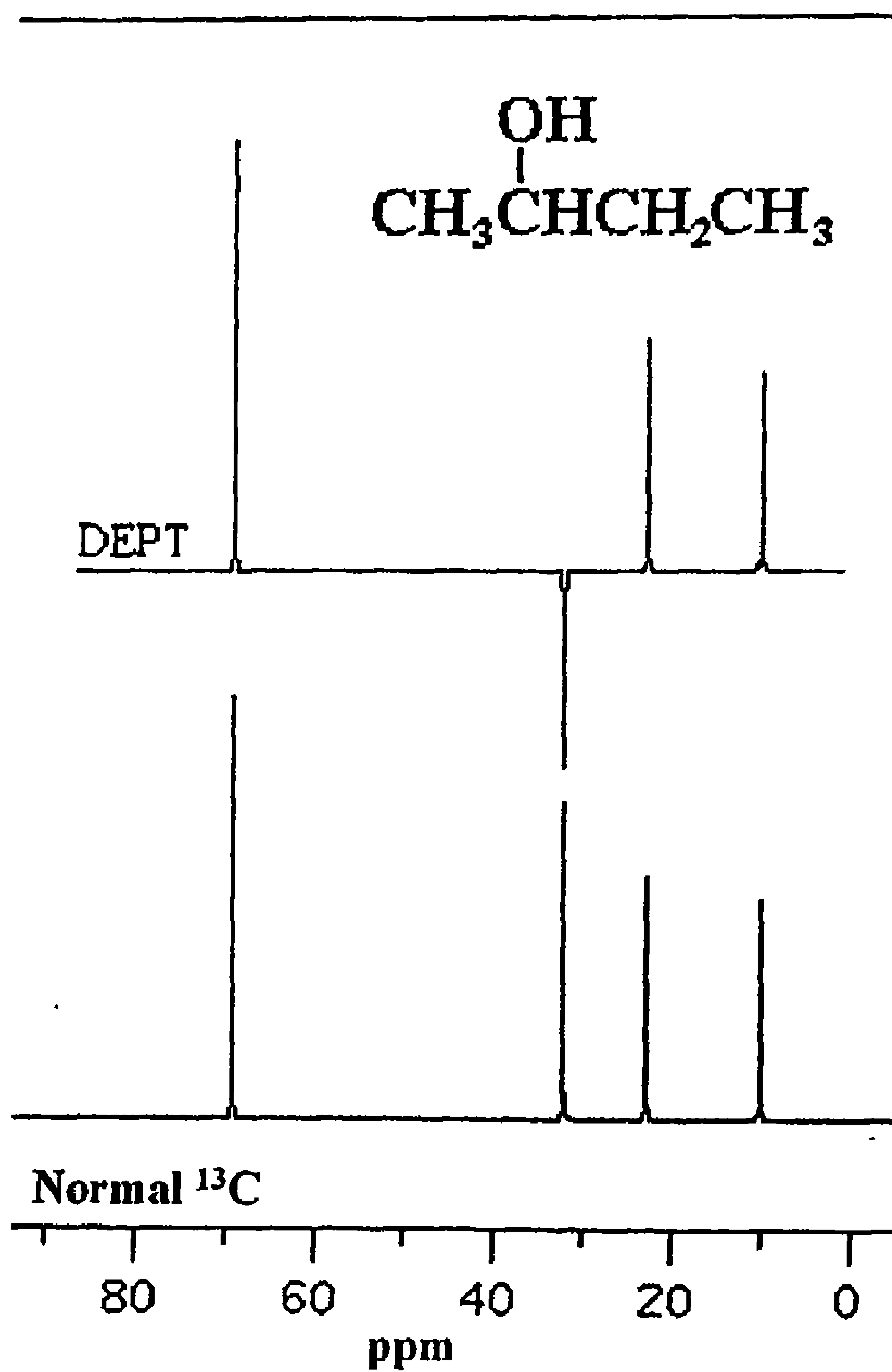
طيف الدييت DEPT ، الأول DEPT-45° spectrum وفيه كل ذرات الكربون التى تحمل بروتونات مثل CH_3 و CH_2 وCH تظهر موجبة فى حين لا تظهر ذرات الكربون التى لا تحمل بروتونات. أما الثانى DEPT-90° spectrum فتظهر فيه ذرات الكربون التى تحمل بروتون واحد فقط CH موجبة ولا تظهر ذرات الكربون الأخرى. أما الثالث DEPT-135° spectrum تظهر فيه ذرات الكربون التى تحمل ثلاث بروتونات CH_3 و CH موجبة بينما تظهر ذرات الكربون التى تحمل بروتونان CH_2 سالبة. ومن تحليل هذا الطيف يمكن أن نتعرف على عدد ذرات الهيدروجين وعدد ذرات الكربون وعدد مجاميع CH_3 و CH_2 وCH مما يعطى معلومات هامة فى التعرف على المركب لذلك فإن الدييت يعتبر واحد من أهم القياسات الذى يجب أخذها للتعرف على المركبات الجديدة. يوضح شكل 9–16 طيف الدييت135 DEPT-135° spectrum لمركب 2–هيدروكسى بيوتان 2-hydroxybutane ويظهر فيه أن مجموعتى الميثيل ومجموعة الميثين موجبة فى حين مجموعة الميثيلين سالبة. كما يوضح شكل 9–17 طيف الدييت DEPT لمركب الإبسنول Ipsenol، ويلاحظ أنه يتكون من الأطياف الذى فى أسفل هو ^{13}C NMR العادى وتظهر فيه كل إشارات المركب، أما الأوسط فهو DEPT-135° spectrum والذى يظهر فيه CH_3 و CH موجبة فى حين CH_2 سالبة ، أما العلوى فهوDEPT-90° spectrum وتظهر فيه ذرات الكربون CH فقط .



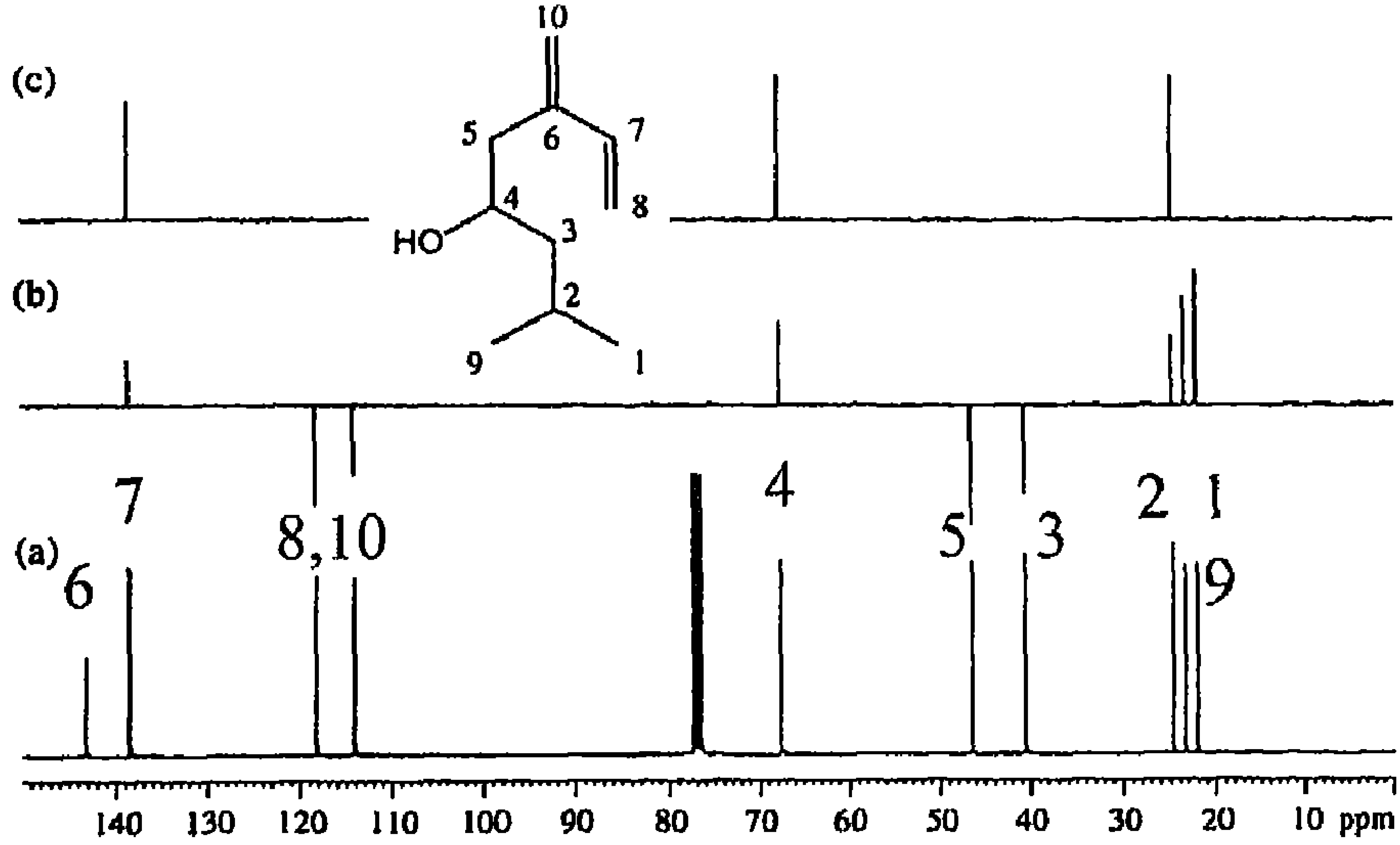
شكل **9-14**. طيف الكوزى COSY لمركب Ethyl but-2-enoate والذى يوضح البروتونات المجاورة والتى تظهر نقط سوداء فى الطيف وتوضحا الخطوط الطولية والعرضية التى تم رسمها فى الطيف.



شكل 9-15. طيف النوزى NOESY لأحد المركبات العضوية موضحا أرتباط البروتونات القريبة من بعضها فى الفراغ.



شكل **9–16**. طيف الدييت DEPT-135° spectrum لمركب 2–هيدروكسي بيوتان 2-hydroxybutane.



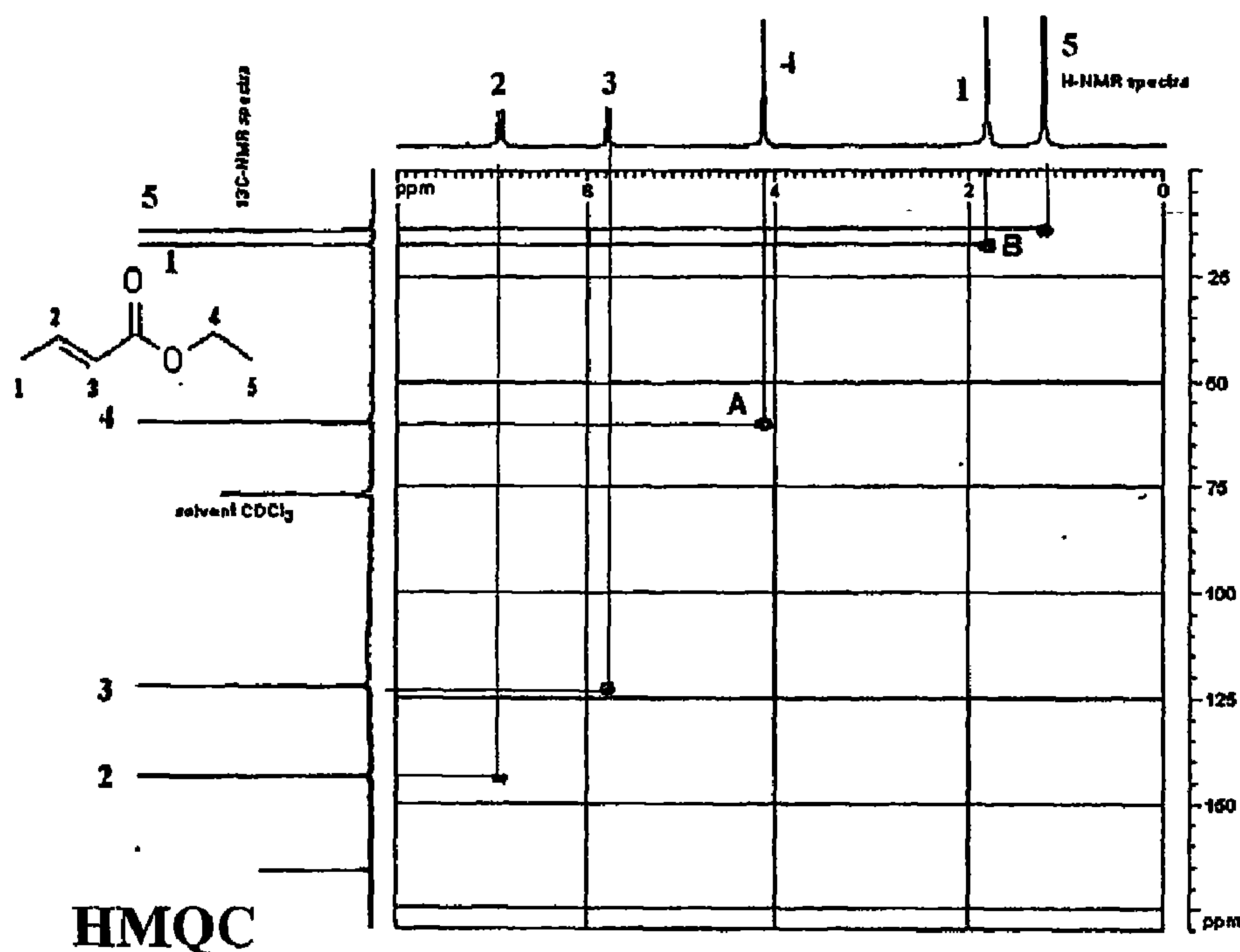
شكل 9-17. طيف الدييت DEPT لمركب الإبسينول Ipsenol.

و. طيف الرنين المختلط الذى يربط بين البروتون والكربون المتصلين Heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC)

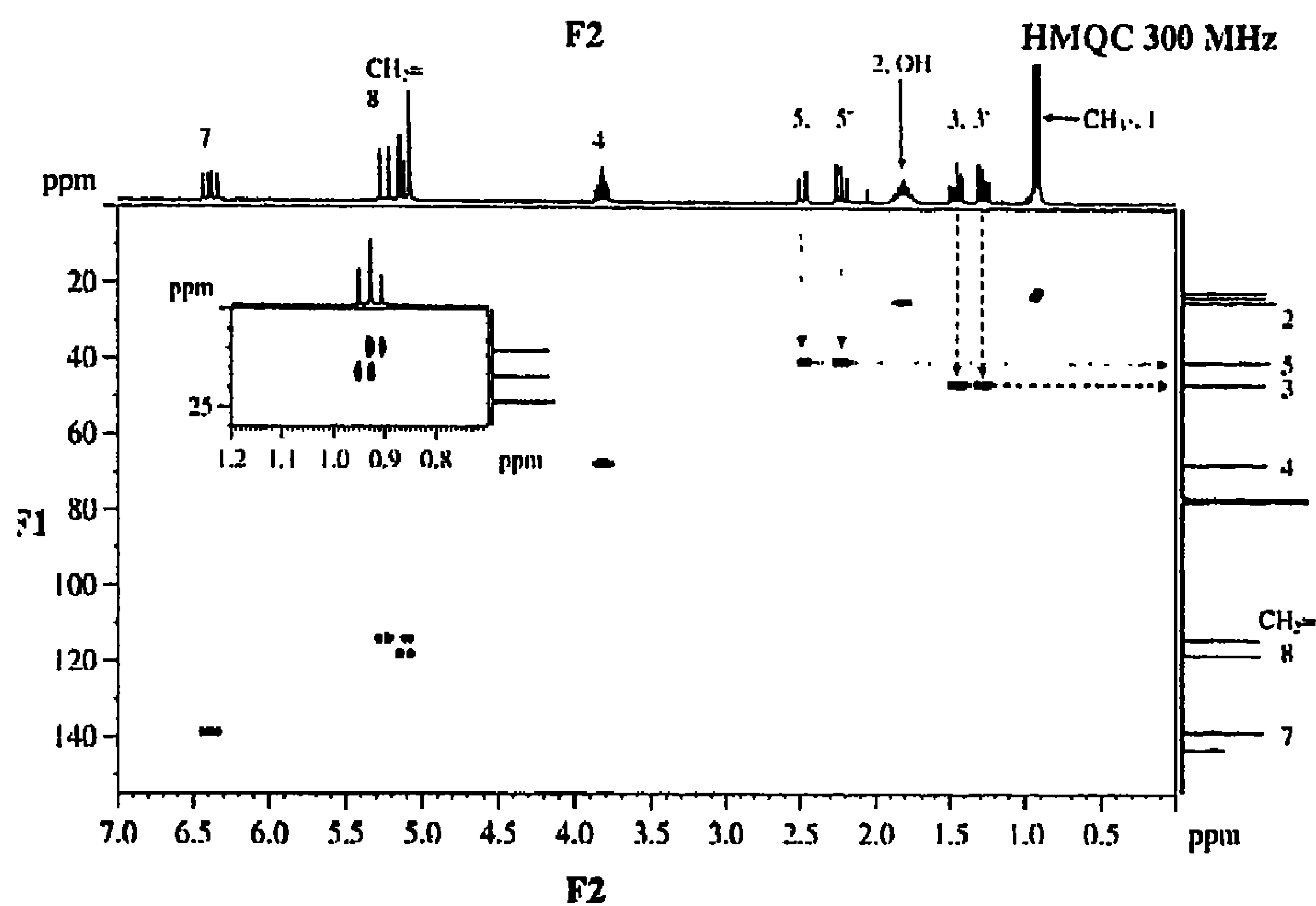
فى هذه الطريقة يمكن معرفة ما هى البروتونات المتصلة بذرات الكربون والعكس، فمثلاً عند التعرف على بروتون أنه لمجموعة معينة فمن خلال هذه الطريقة يتم التعرف على ذرة الكربون التى تحمله ولذلك فهو يساعد على معرفة ذرات الكربون التى تحمل بروتونات أو التى لا تحمل وكذلك ذرات الكربون التى تحمل أكثر من بروتون غير متكافئة، وعليه يتم التعرف كذلك على الواحدات أو الأجزاء التى يتكون منها المركب تحت الدراسة. ويوضح شكلى 9-18 و9-19 طيف HMQC لمركبى Ethyl but-2-enoate و الإبسنول Ipsenol.

ز. طيف الرنين المختلط بين البروتون والكربون طويل المدى Heteronuclear multiple bond connectivity (HMBC)

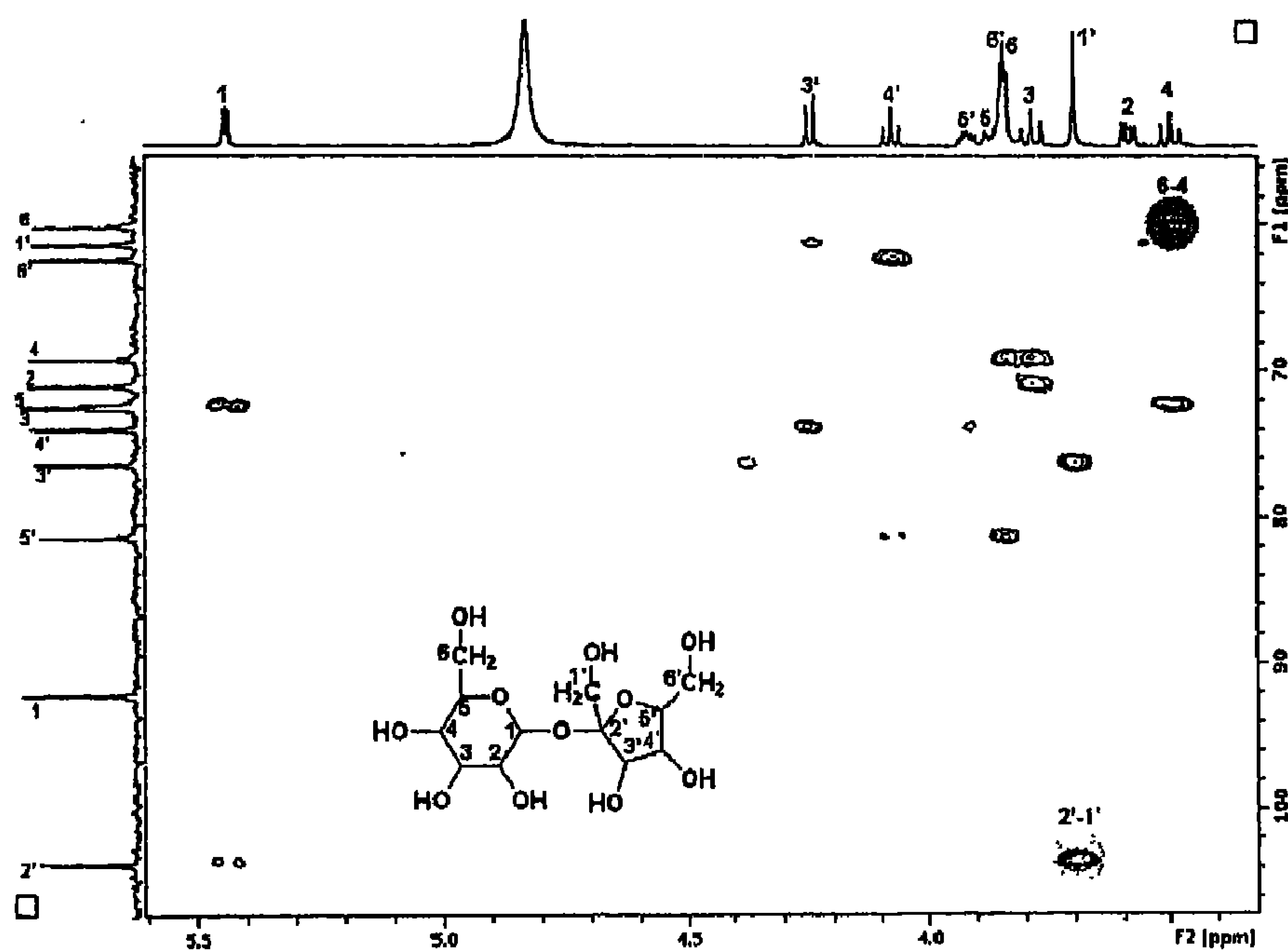
فى هذه الطريقة يمكن معرفة ذرات الكربون القريبة من البروتونات والتى تبعد عنها فى حدود 2 و3 وأحياناً أربع راوبط ، لذا فهو طريقة مفيدة لمعرفة اين تقع ذرات الكربون التى لا تحمل بروتونات فى المركب وكما أنه مفيد جداً فى ربط الأجزاء أو الوحدات المختلفة للمركب مع بعضها للتعرف الكامل على المركب كما هو موضح فى شكل 9–20.



شكل 9–18. طيف HMQC لمركب Ethyl but-2-enoate .



شكل 9-19. طيف HMQC لمركب الإبسنول Ipsenol.



شكل 9-20. طيف HMBC لمركب السكروز Sucrose.

3. جهاز مطياف الكتلة Mass Spectroscopy (MS)

جهاز مطياف الكتلة واحد من أهم الأجهزة للتعرف على المركبات الطبيعية الجديدة ، والوظيفة الرئيسية لمطياف الكتلة هو التعرف على الوزن الجزيئى للمركبات ، كما يمكن أن يعطى الصيغة الجزيئية للمركبات مباشرة فى الأجهزة الحديثة وكذلك يعطى معلومات هامة عن طبيعية المجاميع الفعالة الموجودة فى المركبات تحت الدراسة ، وحديثاً بدأ استخدام أجهزة مطياف الكتلة للتعرف الوصفى على المركبات فى مخاليطها وكذلك ككشافات فى أجهزة التحليل المختلفة من الكروماتوجرافى الغازى والكروماتوجرافى السائل.

وتعتمد فكرة أجهزة مطياف الكتلة على قذف العينات بحزمة من الإلكترونات عالية الطاقة السريعة الحركة، ويؤدى إمتصاص الطاقة تحت هذه الظروف إلى إنفصال إلكترون أو أكثر من الجزىء أى تحدث عملية تأين للجزىء ionization وتتكون أيونات موجبة ، كما أن إمتصاص الطاقة يؤدى بالإضافة إلى عملية التأين حدوث عملية تكسير للجزىء وتكوين ما يسمى الشظايا fragments ، وعليه يحتوى المخلوط الناتج من معاملة المركب بهذه الحزمة من الإلكترونات عالية الطاقة على مجموعة من الأيونات الموجبة التى تختلف فى نسبة الكتلة mass (m) إلى الشحنة charge (e) والتى يتم فصلها بعد ذلك باستخدام مجال مغناطيسى أو مجال كهربى وتسجيل نتائج التحليل فى صورة طيف الكتلة mass spectrum . ومن الواضح أن هناك عمليتان أساسيتان تجرى على المركب فى مطياف الكتلة وهما عملية التأين ionization وعملية الفصل والتعرف separation and detection.

وفى طيف مطياف الكتلة للمركبات العضوية يظهر مجموعة من الإشارات الرأسية والمحور الأفقى يوجد عليه نسبة الكتلة إلى الشحنة *(m/e)* ، أما المحور الرأسى فيمثل الوفرة النسبية abundance أو الكثافة النسبية

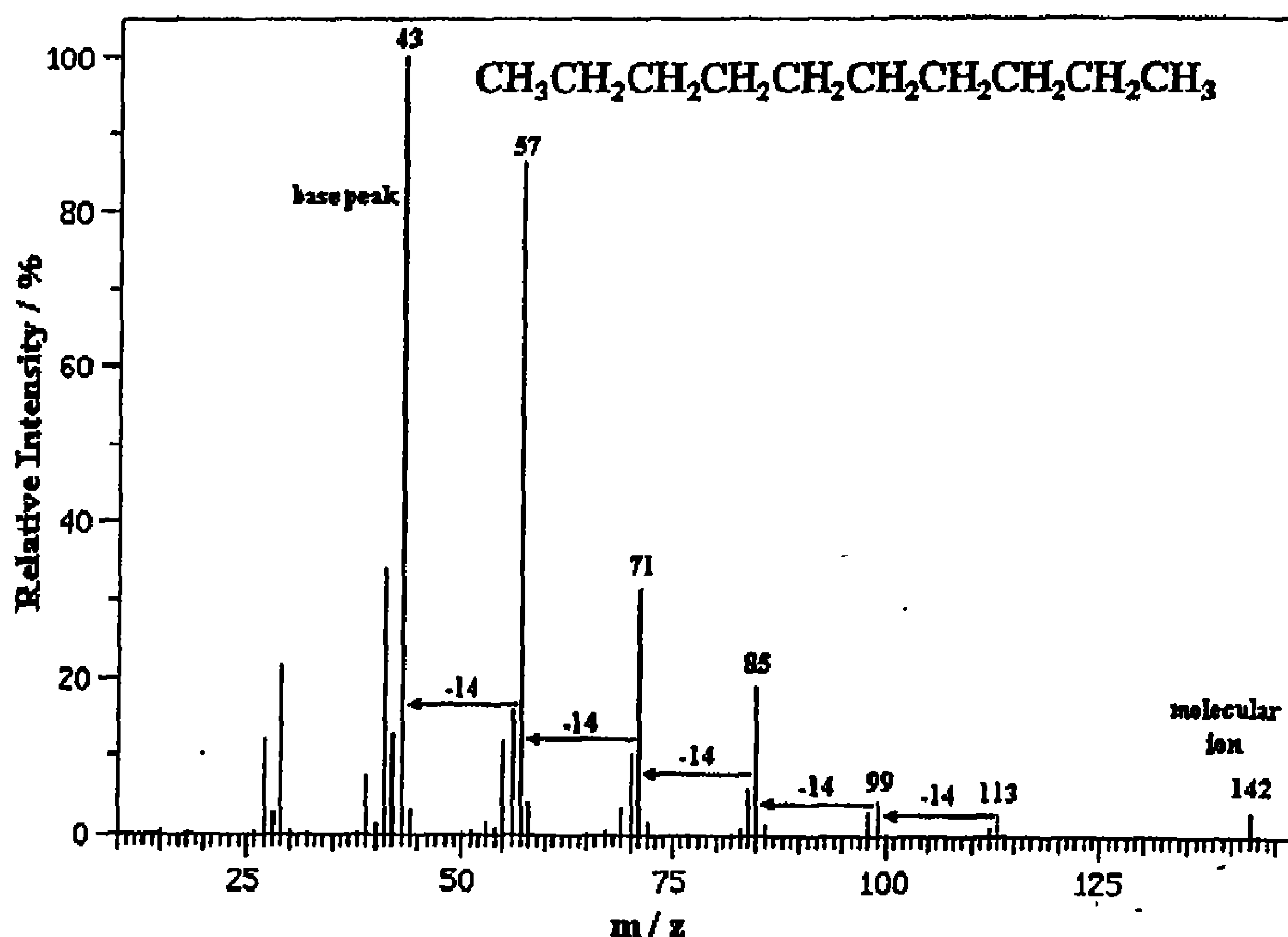
relative intensity وكل إشارة تدل على جزء من كتلة المركب تحت الدراسة. ويتم التعرف على الوزن الجزيئى للمركب (M) من خلال ما يعرف إشارة الأيون الجزيئى molecular ion peak والذى عادة ما يكون فى أقصى اليمين فى الطيف، وكذلك يوجد ما يسمى بإشارة الأيون القاعدى base peak وهى الإشارة الأكثر كثافة وتدل على أكثر أجزاء المركب ثباتاً. كما يوجد فى الطيف بعض الإشارات تدل على وزن جزيئى أعلى من الوزن الجزيئى للمركب بوحدة أو وحدتين M+1 و M+2 وهذا يرجع إلى وجود النظائر isotopes فى المركب تحت الدراسة.

بالإضافة إلى معرفة الوزن الجزيئى والصيغة الجزيئية للمركب تحت الدراسة فإن مطياف الكتلة يعطى معلومات هامة عن المركب مثل نوع المجاميع الفعالة وطبيعة الحلقات الموجودة وهل هى عطرية أو غير عطرية وهل المركبات مشبعة أو غير مشبعة ، وإجمالاً يمكن القول بأن كل مركب عضوى له طيف كتلة مختلف عن الأخر مما يجعل الطيف مميز لكل مركب. وتوضح أشكال 9-21 و9-22 و9-23 طيف الكتلة لبعض المركبات العضوية.

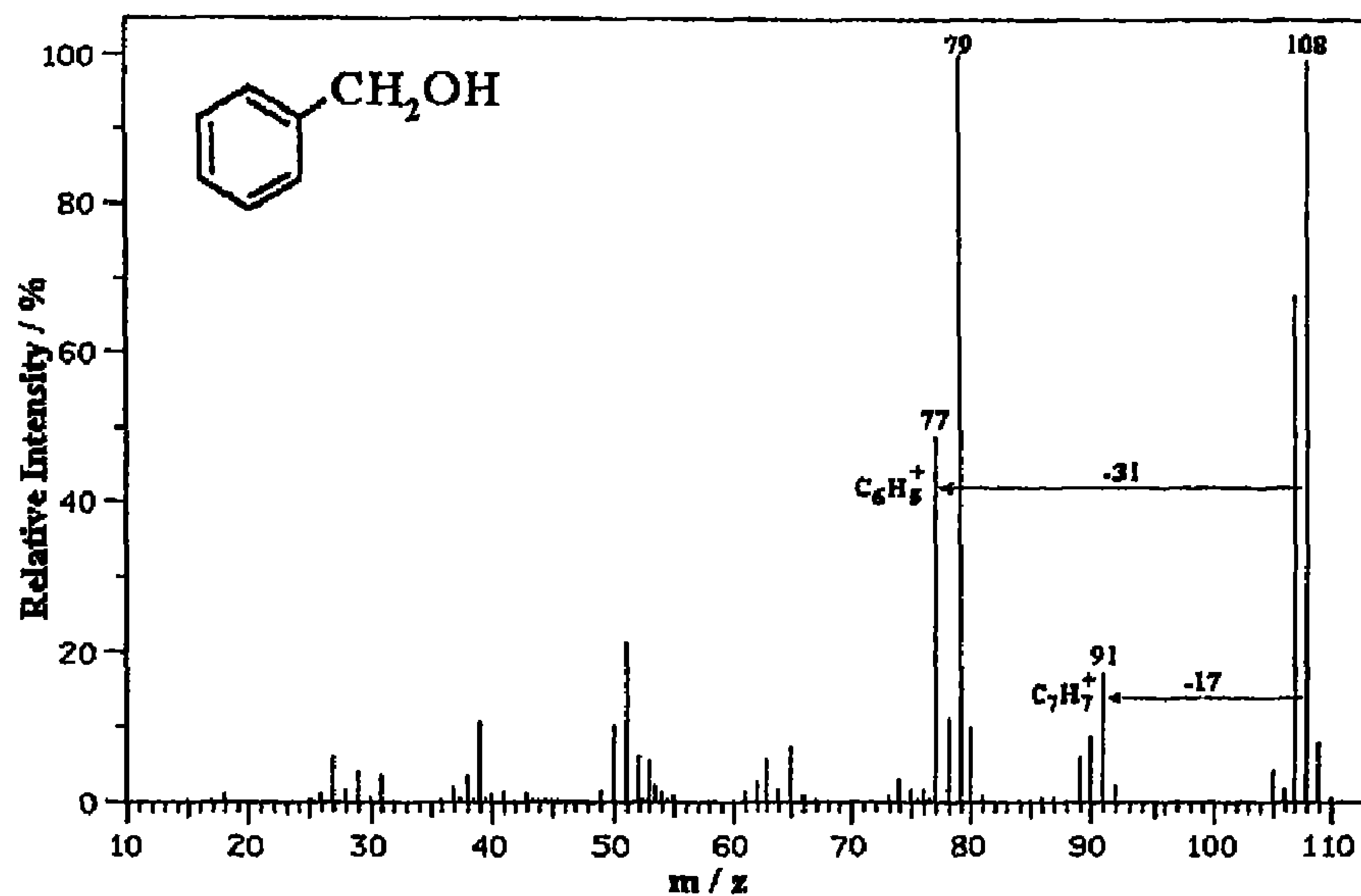
4. جهاز قياس الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrophotometer

يستخدم جهاز قياس الأشعة تحت الحمراء فى التعرف على المجاميع الفعالة function groups الموجودة فى المركب العضوى مثل مجاميع الهيدروكسيل ومجاميع الكربونيل والأمين والكربوكسيل وغيرها كما يعطى دلالة على وجود الروابط الزوجية والروابط الثلاثية، أحياناً تستخدم قياسات الأشعة تحت الحمراء فى التعرف الوصفى على المركبات العضوية.

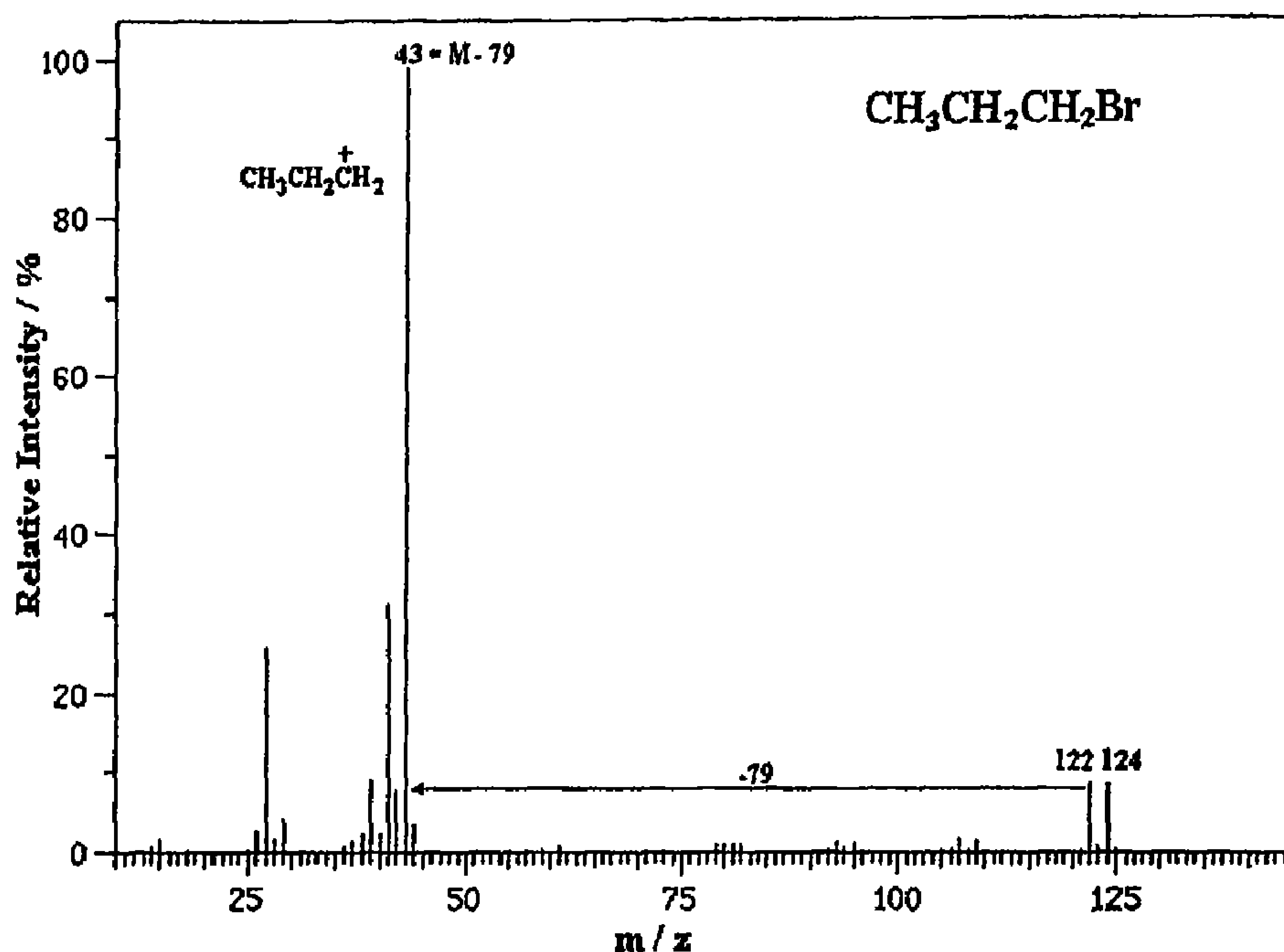
فى قياسات الأشعة تحت الحمراء تتعرض المركبات العضوية للأشعة تحت الحمراء والتى عند إمتصاصها بواسطة الجزيئات تحدث حركات إهتزازية أو إنتقال إهتزازى وهو ينشأ عنه تغير دورى فى طول الروابط تغير دورى فى الزوايا بين الروابط. تتوقف عدد الحركات الإهتزازية



شكل 9-21. مطياف الكتلة لمركب الديكان Decane من الهيدروكربونات المشبعة ويلاحظ فيه الإشارة التى تدل على الوزن الجزيئى عند 142وحدة مطياف كتلة (amu) وإن كل إشارة تقل عن التى تليها بمقدار 14أى بمجموعة CH_2.



شكل 9-22. مطياف الكتلة لمركب كحول البنزايل benzyl alcohol وهو مركب أروماتى ويلاحظ فيه الإشارة التى تدل على الوزن الجزيئى عند 108 وحدة مطياف كتلة (amu) .



شكل 9-23. مطياف الكتلة لمركب برومويروبان Bromopropane ويلاحظ فيه الإشارة التى تدل على الوزن الجزيئى عند 122 وحدة مطياف كتلة (amu) ووجود إشارة عند 124 وحدة مطياف كتلة وذلك لوجود نظير البرومين Br-79 و Br-81 .

فى الجزىء على عدد الذرات المكونة له فهى تساوى 3n–6 فى الجزيئات الخطية و 3n–5 فى الجزيئات غير الخطية، حيث n هى عدد ذرات فى الجزيئى. ونتيجة لذلك تجد عدد من الإمتصاصات الجزيئية فى منطقة الأشعة تحت الحمراء والتى تعبر عن الحركات الإهتزازية والتى يعبر عنها بطيف الأشعة تحت الحمراء Infrared spectrum وتتوقف طاقة الأشعة الممتصة على نوع الذرات وطبيعة الروابط الكيميائية الداخلة فى الحركة الإهتزازية. ومن أنواع الحركات الإهتزازية والتى تحدث فى الجزيئات العضوية:

التمدد الإهتزازى Stretching vibration

ويشمل التغير الدوري في المسافة بين الذرات على طول محور الرابطة، ومنه المتماثل وغير المتماثل symmetrical وunsymmetrical .

الإنحناء الإهتزازى Bending vibrations.

وتشمل التغير الدورى فى الزوايا بين الروابط ويوجد منه أربع أنواع

أ . حركة متأرجحه Rocking

ب . حركة مقصية Scissoring

جـ . حركة تلويح Wagging

د . حركة إلتواء Twisting

طول موجة الأشعة تحت الحمراء يتراوح بين 0.7-500 μm وعادة تقاس الأشعة فى هذه المنطقة بوحدات الرقم الموجى (ν) wave number وهى عبارة على مقلوب طول الموجة معبراً عنها بالسنتيمتر وتتراوح بين 20- 14000 cm^{-1} $(\nu = 1/\lambda_{in\ cm})$. وتنقسم هذه المنطقة إلى ثلاث مناطق من الطيف هى:

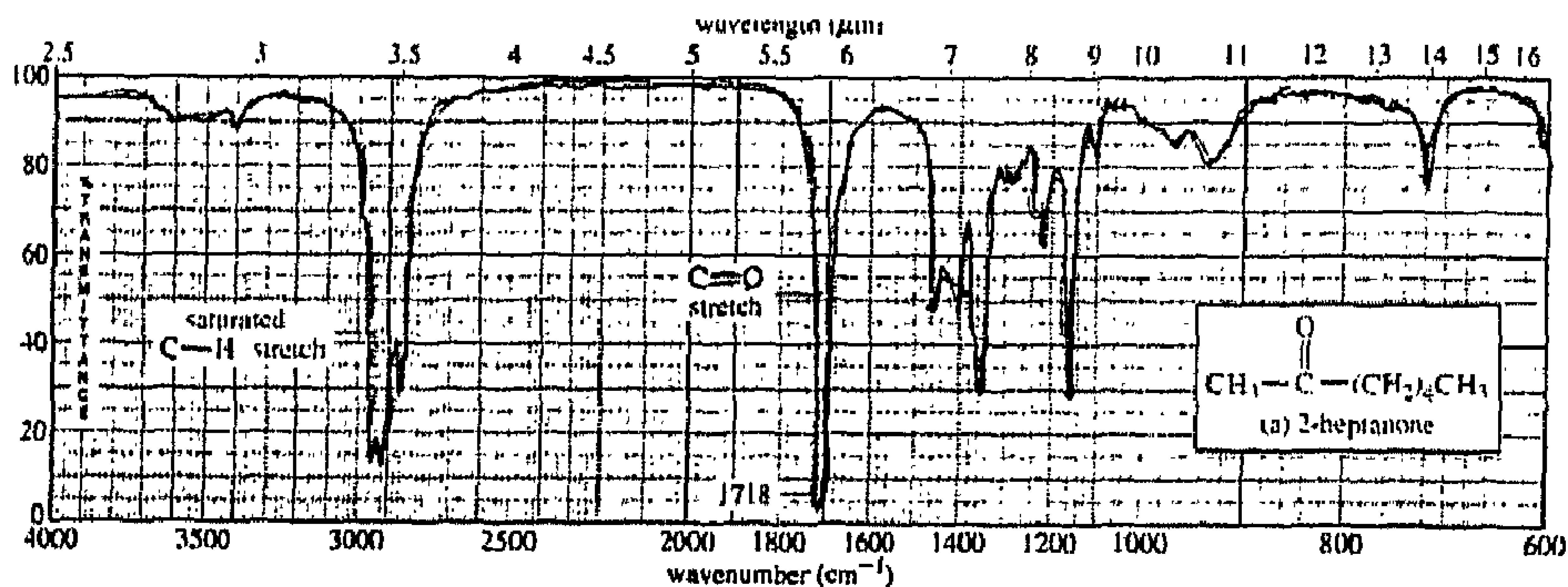
المنطقة	نطاق الأشعة (cm^{-1})
المنطقة القريبة Near IR	4000-14000
المنطقة الوسطى Mid IR	650-4000
المنطقة البعيدة Far IR	20-650

وطاقة الأشعة تتناسب طردياً مع العدد الموجى، وتعتبر منطقة IR الوسطى هى الهامة أو هى الأكثر استخداماً فى أجهزة قياس الأشعة تحت الحمراء.

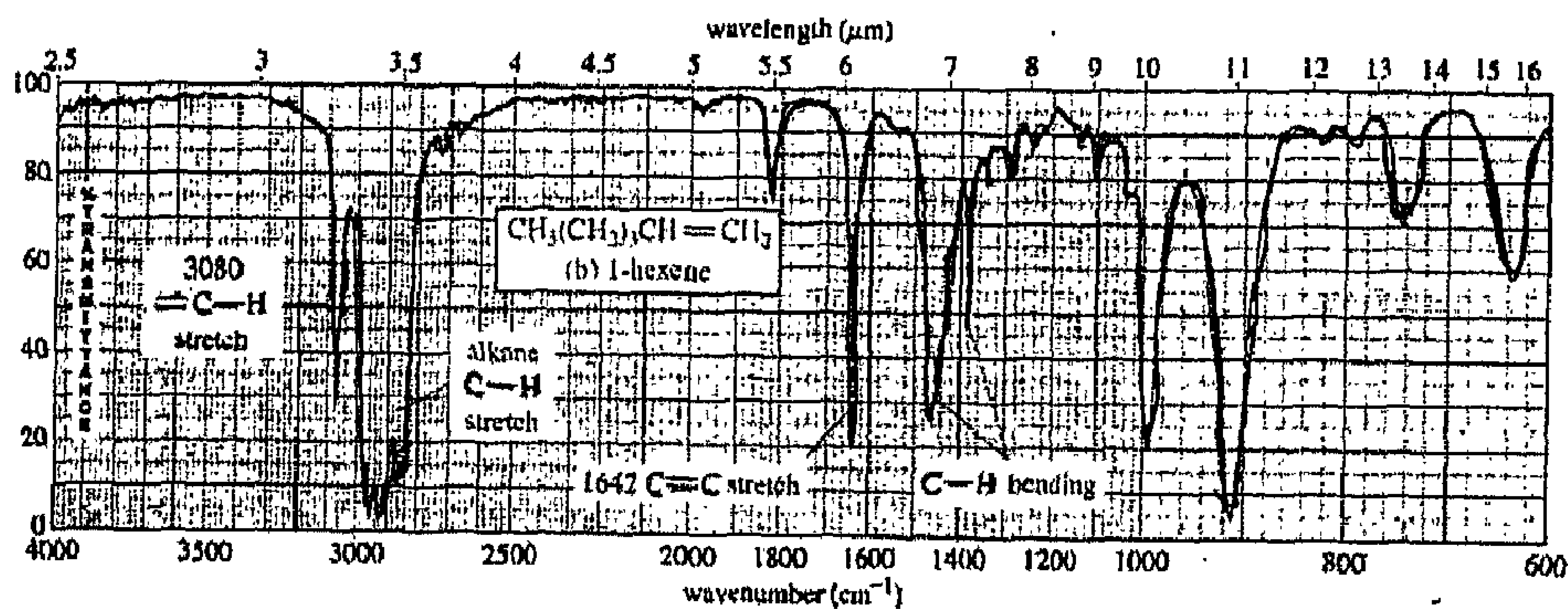
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات العضوية يشمل عدد من الإمتصاصات على ترددات معينة تدل على المجاميع الفعالة فى المركب وينقسم الطيف إلى منطقتين، المنطقة الأولى هى منطقة المجاميع الفعالة function groups وهى تتراوح بين $1500\text{-}4000\ cm^{-1}$ والمنطقة الثانية هى منطقة البصمة fingerprint وهى تتراوح $400\text{–}1500\ cm^{-1}$ وهى المنطقة المميزة لكل مركب وتستخدم فى التحليل الوصفى أو التعرف الوصفى على المركبات. لكل مجموعة فعالة مدى معين من التردد تمتص عنده ويوجد جداول توضح هذه القيم كما فى جدول 9–3، كما يوضح أشكال 9–24 و9–25 و9–26 أطياف الأشعة تحت الحمراء بعض المركبات العضوية.

جدول 9-3. إمتصاصات الأشعة تحت الحمراء المميزة لمجاميع المركبات العضوية

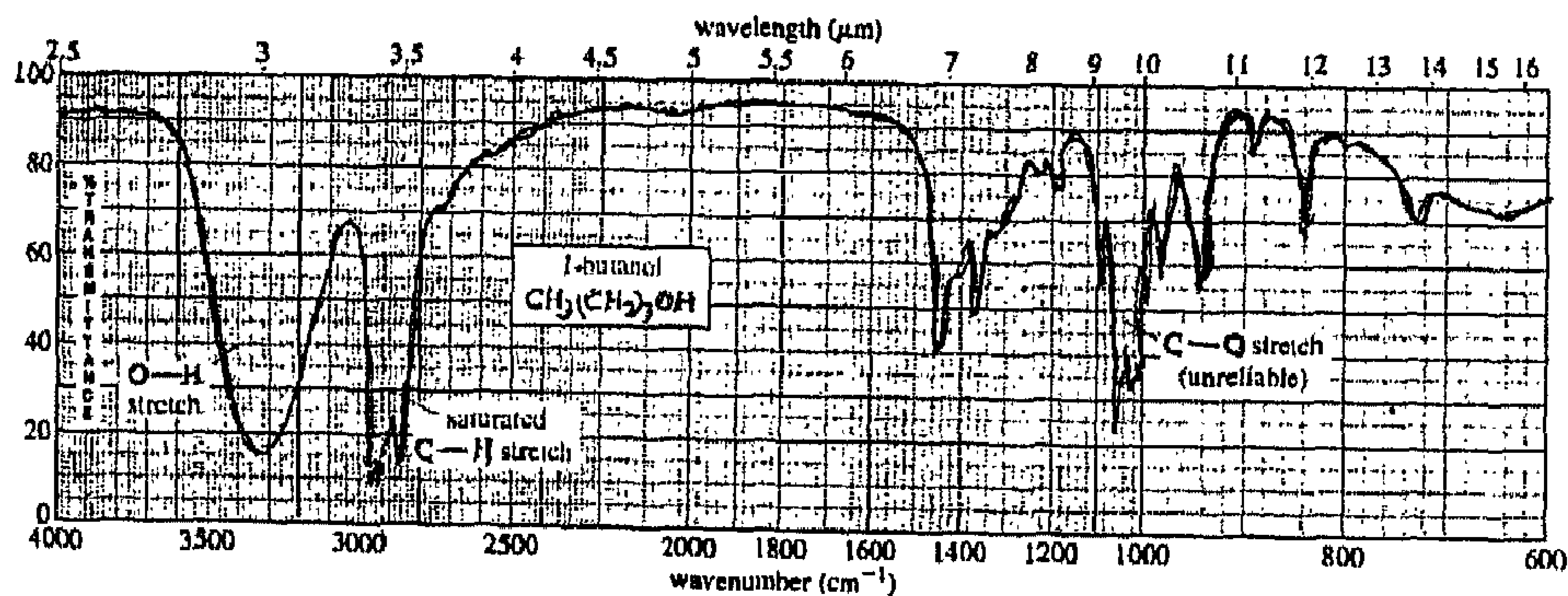
Group المجموعة الفعالة	Frequency range (cm^{-1}) مدى التردد	Intensity قوة الإمتصاص
Alkyl		
C-H (stretching)	2853-2962	قوى إلى متوسط
Isopropyl, $-CH(CH_3)_2$	1380-1385	قوى
	1365-1370	قوى
tert-Butyl, $-C(CH_3)$	1385-1395	متوسط
	~1365	قوى
Alkenyl		
C-H (stretching)	3010-3095	متوسط
C=C (stretching)	1620-1680	متغير
$R-CH=CH_2$	985-1000 & 905-920	قوى
$R_2-C=CH_2$	880-900	قوى
cis-R-CH=CHR	675-730	قوى
trans-R-CH=CHR	960-975	قوى
Alkynyl		
≡C-H (stretching)	~3300	قوى
C≡C (stretching)	2100-2260	متغير
Aromatic		
Ar-H	~3300	متغير
C-H	690-710	قوى جداً
O-H (stretching)		
Alcohols	3590-3650	متغير وحاد
Alcohols, Phenols	3200-3550	عريض وقوى
Carboxylic acid	2500-3000	متغير وعريض
C=O (stretching)	1600-1780	قوى
Aldehydes	1690-1740	قوى
Ketones	1680-1750	قوى
Esters	1735-1750	قوى
Carboxylic acids	1710-1780	قوى
Amides	1630-1690	قوى
N-H	3300-3500	متوسط
C≡N	2220-2260	متوسط



شكل 9-24. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 2-هبتانون 2-heptanone.



شكل 9-25. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 1-هيكيسين 1-hexene.



شكل 9-26. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 1-بيوتانول 1-butanol.

5. جهاز قياس الأشعة فوق البنفسجية والأشعة المرئية Ultraviolet (UV)/Visible Light (Vis) Spectrophotometer

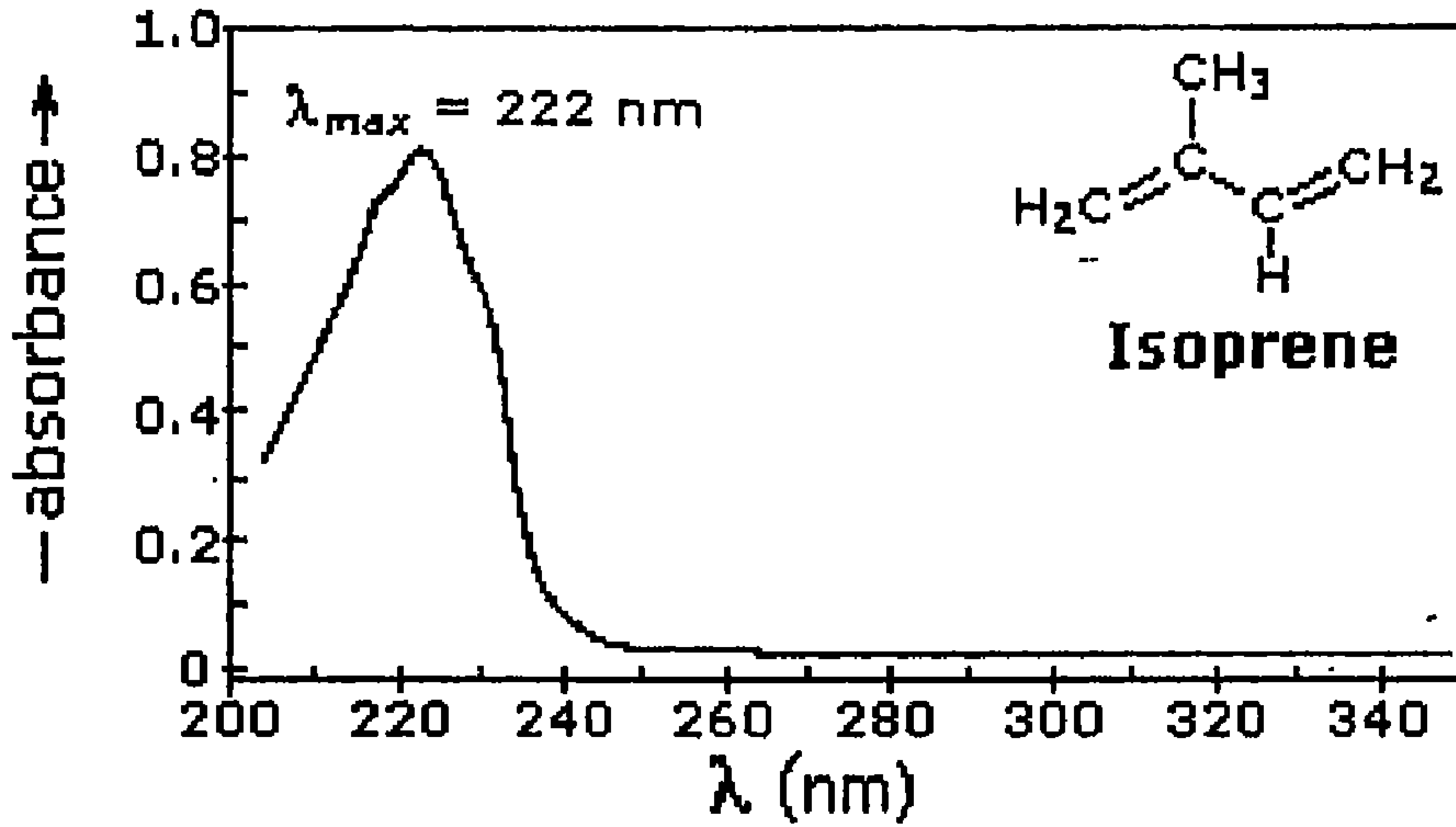
الهدف الأساسى من قياسات الأشعة فى المدى المرئى ومدى الأشعة فوق البنفسجية هو التعرف على وجود أو عدم وجود روابط غير مشبعة سواء كانت زوجية أو ثلاثية، وهل هذه الروابط معزولة أو موجودة فى نظام متبادل conjugated system. كما تستخدم قياسات الأشعة فى هذا المدى كذلك فى التقدير الكمى للمركبات أو معرفة تركيز المركبات فى محاليلها وكذلك تقدير بعض الثوابت الطبيعية الهامة المميزة للمركبات مثل طول الموجة λ_{max} والإمتصاص الجزيئى (ε) Molar absorptivity . ويتم حساب الإمتصاص الجزيئى من المعادلة الآتية:

$$\varepsilon = A/bc$$

حيث A هى شدة الإمتصاص عند طول الموجة العظمى λ_{max} ، b طول خلية القياس ، c تركيز العينة بالمول فى اللتر (مولر). وتقسم المركبات على حسب قيمة ε إلى مركبات ضعيفة الإمتصاص Weak absorbance ولها قيمة فى حدود 1000 ومركبات متوسطة الإمتصاص Medium absorbance ولها قيمة فى حدود 5000 ومركبات قوية الإمتصاص Strong absorbance ولها قيمة فى حدود 10000. فمثلاً مركب 2,5-Dimethyl-2,4-hexadiene تكون البيانات الخاصة به من التحليل هى كالتالى: UV (MeOH) λ_{max} nm (ε): 242.5 (13,000)، أى أن عند قياس هذا المركب فى مذيب الميثانول كانت له طول موجة قصوى هو 242.5 نانومتر وأن قيمة ε له 13000.

فى القياسات الطيفية فى مجال الإشعة فوق البنفسجية والضوء المرئى فعند تعرض الجزيئات للأشعة فإن الجزيئات يحدث لها إثارة وتنتقل الإلكترونات

من المدار الرابط إلى المدار غير الرابط وكمية الطاقة الممتصة وطول الموجة الذى يحدث عندها الإمتصاص يتوقف على طبيعة المركب ونوع الروابط الموجودة ونوع الحلقات الموجودة. والطيف الناتج يعطى معلومات عن طول الموجة العظمى للإمتصاص وشدة الإمتصاص كما هو موضح فى شكل 9-27 لطيف مركب الأيزوبرين isoprene. وطيف الإمتصاص لبعض المجاميع والمركبات العضوية والمذيبات موضحة فى جدول 9-4.



شكل 9-27. طيف الأشعة فوق البنفسجية لمركب الأيزوبيرين isoprene.

جدول 9-4. طيف الإمتصاص لبعض المركبات العضوية التى تحتوى راويط زوجية وثلاثية معزولة أو متبادلة

Compound	Structure	λ_{max}	ε_{max}
Ethene	$H_2C{=}CH_2$	171	15530
trans-3-hexene	$H_3CH_2C(H)C{=}C(H)CH_2CH_3$	184	10000
cyclohexene		182	7600
1-Octene	$H_3C(H_2C)_5HC{=}CH_2$	177	12600
1-Octyne	$H_3C(H_2C)_5C{\equiv}CH$	185	2000
1,3-Butadiene	$H_2C{=}CH{-}C(H){=}CH_2$	217	21000
cis-1,3-pentadiene	$H_3C(H)C{=}C(CH{=}CH_2)CH_2CH_3$	223	22600
trans-1,3-pentadiene	$H_3C(H)C{=}C(H)C(H){=}CH_2$	223.5	23000
1-Buten-3-yne	$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}CH$	228	7800
1,4-Pentadiene	$H_2C{=}C(H){-}H_2C{-}HC{=}CH_2$	178	17000
1,3-Cyclopentadiene		239	3400
1,3-cyclohexadiene		256	8000
trans-1,3,5-hexatriene	$H_2C{=}CH(H)C{=}C(H)C(H){=}CH_2$	247	50000

المراجع

الأعسر ، ع. م. أ. التحليل الطيفى للأنظمة الكيميائية والبيوكيميائية، درا البحر الأبيض المتوسط للنشر ، القاهرة 1987.

Abraham, R. J. and Loftus, P., *Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy—An Integrated Approach*, Heyden, London, 1980.

Alpert, N. L., Keiser A. E. and Szymanski, IR: *Theory and Practice of Infrared Spectroscopy*, Plenum press, New York, 1973.

Andrew, E. R., in *Nuclear Magnetic Resonance*, Cambridge University Press, London, 1955, p 141.

Becker, E.D., *High Resolution NMR: Theory and Chemical Application, 3rd Edition*, Academic Press, San Diego, CA, 1999.

Benn, R. and Gunther, H., Modern pulse methods in high resolution NMR spectroscopy, *Angew. Chem.,.Int. Ed. Engl.*, 22, 350, 1983.

Berger S. and Braun S., *200 and More NMR Experiments*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2004.

Conley R. T., *Infrared Spectroscopy*, 2nd Allyn and Boccon, Boston, 1972.

Berger S., Sicker D., *Classics In Spectroscopy* (Isolation and Structure Elucidation of Natural Products), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2009.

Bross-Walch, N., Kühn, T., Moskau, D., and Zerbe, O., Strategies and tools for structure determination of

natural products using modern methods of NMR spectroscopy, *Chem. Biodiversity*, 2, 147, 2005.

Claridge, T. D. W., *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1999.

Croasmun, W. R. and Carlson, R. M. K., Eds., *Two Dimensional NMR Spectroscopy—Applications for Chemists and Biochemists, 2nd Edition*, VCH, New York, 1994.

Derome, A. E., The use of N.M.R. spectroscopy in the structure determination of natural products: Two dimensional methods, *Nat. Prod. Rep.*, 6, 111, 1989.

Field, L. R., Fundamental aspects of NMR spectroscopy, in *Analytical NMR*, Field, L.R. and Sternhell, S., Eds., John Wiley, Chichester, 1989.

Friebolin, H., *Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy, 4th Edition*, VCH, Weinheim, 2005.

Gunther, H., *NMR Spectroscopy, 2nd Edition*, Wiley, Sussex, 1994.

Hore, P. J., *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, Oxford, 1995.

Jaffe H. H. and Orchin M., *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New York, 1964.

Keeler, J., Two dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Chem. Soc. Rev.*, 19, 381, 1990.

Keeler, J., *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, 2006.

Kessler, H., Gehrke, M., and Griesinger, C., Two dimensional NMR spectroscopy: Background and overview of the experiments, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27, 490, 1988.

Levine, I. N., *Molecular Spectroscopy*, Wiley-Interscience, New York, 1975.

MacLafferty, F.,W. and Turecek, F, *Interpretation of Mass Spectra*, Mill Valley, California, 1993.

Macomber, R. S., *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, 1997.

Martin, G. E. and Crouch, R. C., Inverse-detected two dimensional methods: Applications in natural products chemistry, *J. Nat. Prod.*, 54, 1, 1991.

Martin, G. E. and Zektzer, A. S., *Two Dimensional NMR Methods for Establishing Molecular Connectivity. A Chemist's Guide to Experimental Selection, Performance and Interpretation*, VCH, New York, 1988.

Morris, G. A., Modern NMR techniques for structure elucidation, *Magn. Reson. Chem.*, 24, 371, 1986.

Pretsch, E. and Clerc, J. T., *Spectra Interpretation of Organic Compounds*, Weinheim, VCH, 1997.

Sadler, I. H., The use of N.M.R. spectroscopy in the structure determination of natural products: One dimensional methods, *Nat. Prod. Rep.*, 5, 101, 1988.

Sanders, J. K. M. and Hunter, B. K., *Modern NMR Spectroscopy—A Guide for Chemists, 2nd Edition*, Oxford University Press, Oxford, 1993.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill T. C., *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*, 3[th] ed., John Wiley and Sons, New York , 1974.

نبذة عن المؤلف

الأستاذ الدكتور / سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل



* من مواليد محافظة البحيرة فى ١٤-٦-١٩٦٩م
* بكالوريوس العلوم الزراعية (تخصص كيمياء المبيدات) - كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية فى عام ١٩٩١م.
* ماجستير العلوم الزراعية فى كيمياء المنتجات الطبيعية كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية فى ١٩٩٥م.
* دكتوراة فلسفة العلوم الزراعية فى كيمياء المنتجات الطبيعية كلية الزراعة - جامعة الأسكندرية - و كلية العلوم جامعة كاجوشيما - اليابان فى ٢٠٠١م.
* عضو بعثة الإشراف المشترك لجامعة كاجوشيما - اليابان من ١٩٩٩ إلى ٢٠٠١م.
* باحث زائر لكلية العلوم - جامعة كاجوشيما - اليابان من ٢٠٠١ إلى ٢٠٠٣ م.
* عضو منحة الهيئة اليابانية لتطوير العلوم JSPS بكلية الزراعة - جامعة كاجوشيما من ٢٠٠٣ إلى ٢٠٠٤ م.
* أستاذ زائر لمعهد العلوم الصيدلانية والبيولوجية بجامعة هاينرش هاين دوسيلدورف - ألمانيا ٢٠٠٨ م.
* أستاذ زائر وعضو منحة الهيئة اليابانية لتطوير العلوم JSPS بكلية الزراعة - جامعة كاجوشيما من ٢٠٠٩ إلى ٢٠١٠ م.
* حاصل على جائزة الدولة التشجيعية فى العلوم الزراعية ٢٠٠٥ وجائزة جامعة الأسكندرية للتشجيع العلمى فى العلوم الزراعية ٢٠٠٨.
* قام بدراسة كيمياء والفاعلية البيولوجية لأكثر من ٤٠ نباتاً على الآفات الزراعية وآفات الصحة العامة.
* قام بعزل والتعرف على أكثر من ١٠٠ مركب طبيعى من النباتات المصرية والإفريقية والإسيوية.
* له أكثر من ٧٠ بحثاً فى الدوريات والمجلات العلمية العالمية والمحلية المتخصصة فى كيمياء المنتجات النباتية والمبيدات ومكافحة الآفات.
* شارك فى عشرات المؤتمرات العلمية الدولية والمحلية والإقليمية المتخصصة فى كيمياء المنتجات الطبيعية وتطبيقاتها.

نبذة عن الكتاب

هذا الكتاب هو أول مرجع شامل باللغة العربية فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية يتناول الجديد فى كل الموضعات التى تخص هذا المجال بداية من كيفية إختيار النباتات للدراسة, ومروراً بطرق الاستخلاص للعينات النباتية, وطرق عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية, والتعرف على التركيب الكيميائى للمركبات الطبيعية باستخدام طرق التحليل الطيفى, كما يحتوى الكتاب على معلومات وافية عن كيمياء وأقسام المركبات الطبيعية النباتية وكيفية تخليقها داخل النبات ووظائفها داخل وخارج النباتات, كما يعرض الكتاب الاستخدامات الطبية والزراعية للعديد من النباتات والمركبات الطبيعية المعزولة منها.

